



PCT 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

WO 94/21559

血小板凝集阻害作用を有する、下記の一般式(Ⅰ)で表される化

合物並びにその製造上併存される塩および誘導物が開示されて

いる。

(51) 国際出願番号 JP93 21724 25/16, C07D 211/54, 211/60, 211/62, 263/32, 40/04, 40/06, 41/04, 41/30/06, 41/70/06, 41/70/02, 49/1/06/06, 49/04, 49/1/05, 31/42, 31 /A35, 31/A45, 31/A95, 31/50	(11) 国際公開番号 A1 PCT/JP94/00431 1994-03-17(B11, 03, 94)	(43) 国際公開日 1994年9月29日(29/09/94)
(22) 国際出願日 1993年9月29日	(22) 国際出願番号 PCT/JP94/00431 1994-03-17(B11, 03, 94)	(22) 国際出願番号 PCT/JP94/00431 1994-03-17(B11, 03, 94)
(30) 优先权デーピ 特許平5/37463 特許平5/32145 特許平5/265213	(30) 优先权デーピ 特許平5/37463 特許平5/32145 特許平5/265213	(30) 优先权デーピ 特許平5/37463 特許平5/32145 特許平5/265213
(31) 优先权日 1993年9月17日(1993. 9. 17) 1993年9月18日(1993. 9. 18) 1993年9月22日(1993. 9. 22)	(31) 优先权日 1993年9月17日(1993. 9. 17) 1993年9月18日(1993. 9. 18) 1993年9月22日(1993. 9. 22)	(31) 优先权日 1993年9月17日(1993. 9. 17) 1993年9月18日(1993. 9. 18) 1993年9月22日(1993. 9. 22)

(71) 出願人(本願を除くすべての出願について)

株式会社 KAIBUSHIKI KAISHA (JP/JP)
〒104 東京都中央区日本橋三丁目1-6号
東京 (JP)

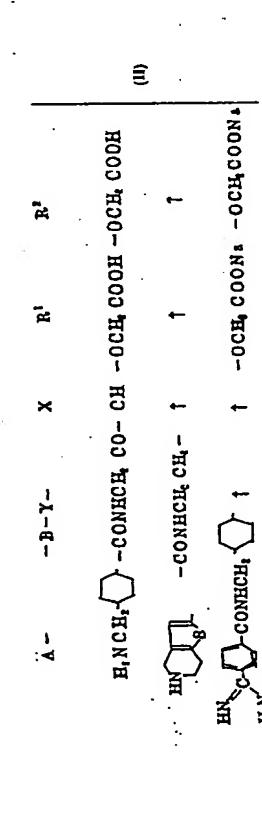
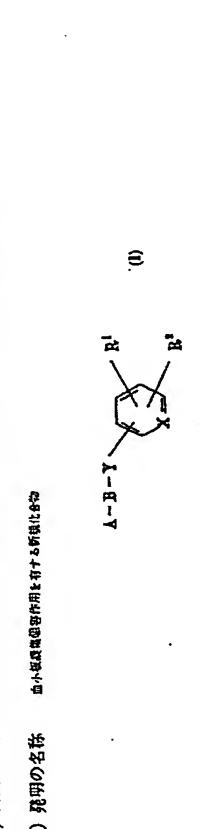
(72) 住居者/出願人(本願について)
片桐信司 (KATANO, Kiyoshi) (JP/JP)
大幡義典 (OHUCHI, Yoshio) (JP/JP)
鶴見哲也 (SHITARA, Tetsuya) (JP/JP)
内田和也 (SHINADA, Norio) (JP/JP)
八島信樹 (YASUDA, Noboru) (JP/JP)
三浦英一 (MURATA, Toshiaki) (JP/JP)
田中勝也 (ISOMURA, Katsuji) (JP/JP)
佐野二 (SANO, Hiroaki) (JP/JP)
石川利一 (ISHIKAWA, Minoru) (JP/JP)
川口正義 (KAWAGUCHI, Masaharu) (JP/JP)

(73) Title : NOVEL COMPOUND WITH PLATELET AGGREGATION INHIBITOR ACTIVITY

(54) 見明の名称 血小板凝集阻害作用を有する新規化合物

(54) Title : NOVEL COMPOUND WITH PLATELET AGGREGATION INHIBITOR ACTIVITY

(54) 見明の名称 血小板凝集阻害作用を有する新規化合物



(57) Abstract

A compound with a platelet aggregation inhibitor activity, represented by the following general formula (I), and pharmacologically acceptable salt and solvate thereof. Examples of the compound are as in (II).

情報として用意のみ

PCTに基づいて公開された国際出願のハシフレット番号はPCT出願を認定するために使用されるコード

AM アメリカ合衆国	CA カナダ	DE ドイツ連邦共和国	FR 法蘭西共和国	GB 大英國及北爱尔兰聯合王國	HK 香港特別行政区	JP 日本国	KR 韓國民主人民共和国	MX メキシコ	NZ 新西兰
AT オーストリア	DK デンマーク	EL 希腊	ES スペイン	IL 以色列	KR 大韓民國	JP 日本国	LT リトアニア	NO ノルウェー	PT 葡萄牙
BE ベルギー	FI フィンランド	GR 希腊	LT 立陶宛	NL ネーデル蘭	LU 卢森堡	JP 日本国	LT 立陶宛	SI 斯洛文尼亞	RU ロシア連邦
HR ハリコスラブ	HU ハンガリヤ	IE アイルランド	LV ラトビア	NO ノルウェー	MT モントニョウ	JP 日本国	LT 立陶宛	SE スウェーデン	SD シリバニア
IL イスラエル	LT 立陶宛	MT モントニョウ	LV ラトビア	PT 葡萄牙	RO ルーマニア	JP 日本国	LT 立陶宛	SI 斯洛文尼亞	SK スロ伐克
ME モンテネグロ	LV ラトビア	RO ルーマニア	RO ルーマニア	RS ミャンマ	RU ロシア連邦	JP 日本国	LT 立陶宛	SI 斯洛文尼亞	TR トルコ
SI 斯洛文尼亞	RO ルーマニア	RS ミャンマ	RU ロシア連邦	RS ミャンマ	SD シリバニア	JP 日本国	LT 立陶宛	TR トルコ	UA 乌克兰
SK スロバキア	SD シリバニア	TR トルコ	TR トルコ	TR トルコ	TD タジキスタン	JP 日本国	LT 立陶宛	TR トルコ	UZ 乌兹别克斯坦共和国
CS チェコスロバキア	TD タジキスタン	UZ 乌兹别克斯坦共和国	UZ 乌兹别克斯坦共和国	UZ 乌兹别克斯坦共和国	KG キルギス	JP 日本国	LT 立陶宛	TR トルコ	VN ベトナム

BEST AVAILABLE COPY

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

明 細 評

血小板凝集阻害作用を有する新規化合物

発明の分野

本発明は、血小板の凝集を阻害するシクロヘキセンおよび含窒素複素環化合物誘導体、並びに、これらの中なくとも一種を有効成分として含有してなる血栓性の疾患の治療および予防に有効な医薬組成物に関する。

背景技術

食生活の変化、高齢者人口の増加とともに、循環器系疾患が増加しており、その疾患の五割前後は血栓が原因であると見られている。

生体内における血栓の生成には血漿成分の血小板が大きく関与している。このため血栓性疾患の治療および予防には、血小板機能を抑制し血小板の凝集を阻害する薬剤、例えばシクロオキシゲナーゼを抑制するアスピリン、アデニルサイクラーゼを活性化するチクロビジン等が臨床の場で使用されている。

近年、血小板膜上の糖蛋白の解析が進み、GPIIb/IIIaと呼ばれる膜糖蛋白がフィブリノーゲンの受容体として機能していることが解明された。従って、このGPIIb/IIIaに対する拮抗剤が新しい作用機作を持つ血小板凝集阻害剤として上記血栓性疾患の治療および予防に有効で

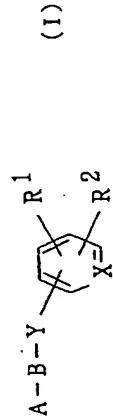
あることが期待されるに至っている([Friends in Pharmaceutical Science]、13巻、413ページ、1992年)。本拮抗作用を有する化合物としては、モノクローナル抗体(Ann. New York Acad. Sci., 614巻、1993ページ、1991年)、アルギニングリシン-アスパラギン酸からなるトリペプチド誘導体([J. Med. Chem.]、35巻、2040ページ、1992年)、アミジノフェニル誘導体([J. Med. Chem.]、35巻、4393ページ、1992年、特開平4-264068、特開平4-334351等)およびチロシン誘導体([J. Med. Chem.]、35巻、4640ページ、1992年)等が知られている。

一方で、血栓性疾患の治療剤および予防剤としては、出血などの副作用がなく、作用選択性の高い薬剤の開発が望まれているといえる。

発明の概要

本発明者等は、今般ある種の化合物がGPIIb/IIIa拮抗作用を有することを見いだした。従って本発明は、血小板凝集阻害作用を有する新規な化合物の提供をその目的としている。また本発明は、上記作用を有する新規な化合物を含有してなる、医薬組成物の提供をその目的としている。また本発明は、上記作用を有する新規な化合物を投与することを含んでなる、血栓性疾患の治療または予防法

の提供をその目的としている。
さらに本発明は、血栓性疾患の治療または予防に用いられる医薬組成物の製造のための上記作用を有する新規な化合物の使用の提供をその目的としている。
本発明による化合物は、下記一般式(1)で表される化合物並びに薬理学的に許容されるそれらの塩および溶媒和物、である。



中華書局影印

R₁ は基-W-(CH₂)_i-COOR₃ (ここで、W は-O- または結合を表し、R₃ は水素原子、低級アルキル基、C₅-7 シクロアルキル基、または、生理的条件下で除去され得るエステル残基を表し、i は 1 ~ 4

卷之三

R₂ は水素原子、R₃ は、R₄ は（二級アルキル基、R₅ は前記と同じ意味を表す）または -OR₄（ここで、R₄ は水素原子、低級アルキル基、モノ低級アルキルアミノカルボニル基、または、フェニル低級アルキル基を表す）を表し、

2

(i) 基 - (C O)_k - N (R 5) - Z -

中華書局影印

R₅ は水素原子、低級アルキル基（この低級アルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシン基、低級アルキルアミノ基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていても良い）、フェニル低級アルキル基部分の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキカルボニル基またはハロ低級アルキル基で置換されていても良い）、ま

たは、アシル基を表し、
 Z は結合、もしくは、基 - (CH₂)_m - CO - 、また
 R_6 は基 - (CH₂)_m - CHR₆ - (ここで、m は 1 ~ 3 の整数を表し、R₆ は水素原子または水酸基を表す) を表すか、

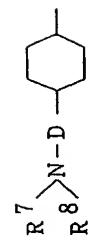
(II) 基
- C O - (C H 2)_m - N (R⁵) - (C O)_k -
ここで、k、m および R⁵ は前記と同じ意味を表す

(iii) 基一(CO)_k-Hett (ここで、Hettは窒素原子を1~4個含んでなる5または6員の複素環残基を表し、この複素原子を1または2個含む場合)

にさらに1個の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、または0または1の整数を表す)を表し、

七

ii) 下記の基(II)：



中基記上(一)

Dは、 $-CH_2-$ （ここで、sは1～4の整数を表す）または基-C（=NH）-を表し、

を表すか、

(iii) 下記の基(III) :

中華書局影印

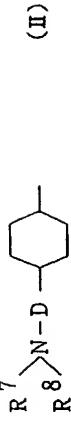
R₉ は水素原子、低級アルキル基（この低級アルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、または、低級アルキルアミノ基で置換されていてよい）またはアミジノ基を表す）

を表すか、または、

(一一) 下記の基(IV) :

Aは、

ii) 下記の基(II)：



中基記上(一)

Dは、 $-CH_2-$ （ここで、sは1～4の整数を表す）または基-C（=NH）-を表し、

アミジノ基を表す)

を表すのか、

$$\text{R}^9-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$$

中華書局影印

R₉ は水素原子、低級アルキル基（この低級アルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、または、低級アルキルアミノ基で置換されていて

四

6

発明の具体的説明

一般式(1)の化合物

本明細書において、基または基の一部としての「低級アルキル」という語は、直鎖あるいは分枝鎖の炭素数1～6、好ましくは1～4、のアルキル基であることを意味する。また、「アルキレン」および「アルケニレン」という語は、直鎖または分枝鎖のアルカン鎖またはアルケン鎖の両鎖端から水素原子を一つずつ除いて誘導される二価の基を意味する。またハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいうものとする。さらに、「ハロアルキル」という語は、その中の一以上の水素原子がハロゲン原子で置換されているアルキル基を意味するものとする。

R₁が表す基-W-(CH₂)_i-COOR₃において、iは好ましくは1または2の整数を表す。R₃は好ましくは水素原子または低級アルキル(好ましくはC₁-6アルキル基、より好ましくはC₁-4アルキル基であり、具体的にはメチル、エチル、1-ブロピル、1-イソブロピル、1-エチルオキシメチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基などが挙げられる)を表す。また、R₃が表す生理学的条件下で除去され得るエステル残基の具体例としては、ビバロイルオキシメチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-

R₂の好ましい例としては水素原子およびビニル-W-(CH₂)_i-COOR₃が挙げられる。また、R₂が表す基-W-(CH₂)_i-COOR₃の好ましい例としてはR₁と同様のものが挙げられる。また、R₁およびR₂が基-W-(CH₂)_i-COOR₃を表す場合、両者は同一であっても異なるものであっても良い。

また、R₂が表す基-OR₄において、R₄が表す低級アルキルは、好ましくはC₁-6アルキル基、より好ましくはC₁-4アルキル基であり、具体的にはメチル、エチル、1-ブロピル、1-イソブロピルもしくは1-エチルオキルが挙げられる。また、このR₄が表すモノ低級アルキルアミノカルボニル基は好ましくはモノC₁-6アルキルアミノカルボニル、より好ましくはモノC₁-4アルキルアミノカルボニルである。また、このR₄が表すフェニル低級アルキル基の好ましい例としてはフェニルC₁-4アルキル基(例えば、ベンジル基)が挙げられる。

R₁およびR₂の置換位置は特に限定されないが、基Yが結合している位置に対して、メタ位および/またはパラ位にあるのが好ましい。

Yが表す基-(CO)_k-N(R₅)-Z-において、R₅は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはアシル基を表す。R₅は好ましくは水素原子、C₁-6アルキル基(より好ましくはC₁-4アルキル基で

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

あり、より具体的にはメチル、エチル、 α -ブロピル、 β -ブロピル、 α -ブロピルもしくは α -、 β -または γ -ブチルが挙げられる)、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルブロピル、または、低級アルキルカルボニル(最もしくはC₁₋₆アルキルカルボニル、より好ましくはC₁₋₄アルキルカルボニル)ならびにベンゾイル、 α -ナフチル基、 β -ナフトイル基など芳香族アシル基を表す。

この低級アルキルの一以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基の具体例としては水酸基、ハロゲン原子(最もしくは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子)、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基(最もしくは、メトキシ、エトキシ、 α -ブロボキシ、 β -ブロボキシ)、低級アルキルアミノ(最もしくは、メチルアミノ、エチルアミノ、ブロビルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、低級アルコキシカルボニル(最もしくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 α -ブロボキシカルボニル、 β -ブロボキシカルボニル)などが挙げられる。

また、フェニル低級アルキル基のフェニル基部分の一以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基の具体例としては水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基(最もしくは、メトキシ、エトキシ)、低級アルキルアミノ(最も

くは、メチルアミノ、エチルアミノ、ブロビルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、低級アルコキシカルボニル(最もしくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、ハロ低級アルキル(最もしくは、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル)が挙げられる。

また、基-(CO)_k-N(R₅)-Z-において、kは0または1を表すが、kが0の場合-(CO)_k-は結合を意味する。Zが表す基-(CH₂)_m-CO-または基-(CH₂)_m-CHR₆-においてmは好ましくは1または2を表す。ここで、kが0である場合、Zは基-(CH₂)_m-CHR₆-(ここで、R₆は水素原子を表す)であるのが好ましい。

Yが表す基-CO-(CH₂)_m-N(R₅)-
(CO)_k-において、R₅の好ましい例としては、上記したもののが挙げられる。

Yが表す基-(CO)_k-Het-において、Hetは窒素原子1~4個、好ましくは1または2個、含んでなる5または6員の複素環残基を表す。この複素環は窒素原子を1または2個含む場合にさらに1個の酸素原子または硫黄原子を含んでよい。この複素環残基の好ましい例としては、ビロール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾ

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

ール、チアソール、イソチアソール、1, 2, 4-オキサジアソール、1, 3, 4-オキサジアソール、1, 2, 3-チアジアソール、1, 3, 4-チアジアソール、1, 2, 4-チアジアソール、ビリジン、ビリダジン、ピラジン、オキサジン、チアジンなどから、2個の水素原子が脱離して形成された複素環残基が挙げられる。本発明の好ましい態様によれば、好ましい複素環残基としてはオキサソール、イソオキサソール、チアソールおよびイソチアソール残基が挙げられる。

これらの基Yのベンゼン環またはピリジン環への結合位置ならびに基Bへの結合位置は特に限定されず、またその結合は炭素-炭素結合であっても炭素-窒素結合であっても良い。本発明の好ましい態様によれば、基YはXに対してオルト位に導入されるのが好ましい。さらに、Aが表す基(II)において、R₇およびR₈が表す低級アルキル基の好ましい例としては、メチル、エチル、プロピル、イソブロピルまたはn-、s-、t-ブチル基などが挙げられる。また、R₇およびR₈が表す低級アルキル基の好ましい例としては、ホルミル、ならびに、アセチル、プロピオニルおよびブチリル基などの低級アルキルカルボニル基が挙げられる。さらに、R₇およびR₈が表す芳香族アシル基の好ましい例としては、ベンゾイル、α-ナフトイル基、β-ナフトイル基などが挙げられる。この芳香族アシル基の一以上の水

素原子は置換されていてもよく、その置換基の好みよい例としては、アミジノ基、アミノ基、塩素原子、フッ素原子または水酸基などが挙げられ、特に好みよい例としては、上記置換基でo-、m-、p-位のいずれかの位置が置換されたベンゾイル基が挙げられる。

また、基(II)中のDが表す-(CH₂)_s-において、sは好みくは1～3、より好みくは1または2の整数を表す。

なお、基(II)において、シクロヘキサン環への基Dおよび基Bの結合の仕方により、トランス型とシス型の立体配置をとり得るが、いずれも本発明に包含される。特にトランス型が好みよい。

Aが表す基(III)および基(IV)において、R₉は水素原子、低級アルキルまたはアミジノ基を表す。この低級アルキル基の一以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基の具体例としては、水酸基、ハロゲン原子(好みくは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子)、アミノ基または、低級アルキルアミノ基(好みくは、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)が挙げられる。

基(III)と基Bとの結合位置は特に限定されないが、R_{9N}に対して4位であるのが好みよい。

基(IV)において、pおよびqは独立して1～3の整数を表すが、p+qは3～5の範囲にあり、好みくは

WO 94/21599

$p + q$ は 3 または 4 である。

また、基 (IV) の好ましい例としては、 ρ が 2 を表し、 q が 2 または 3 を表し、E または H の一方が $-NR^{10}-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり他方が結合を表し、かつ F または G が共に $-CR^{10}=$ を表すかまたは F または G の一方が $-CR^{10}=$ を表し他方が $-NR^{10}-$ 、 $-O-$ または $-S-$ を表す場合が挙げられる。また、具体的な好ましい例としては、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イルまたは $-3-\text{イル}$ 、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イルまたは $-3-\text{イル}$ 、1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-イルまたは $-3-\text{イル}$ 、1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-イルまたは $-3-\text{イル}$ 、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [3, 2-c] ピリジン-2-イルまたは $-3-\text{イル}$ 、7-テトラヒドロフロ [2, 3-c] ピリジン-2-イルまたは $-3-\text{イル}$ 、7-テトラヒドロフロ [2, 3-c] ピリジン-2-イルまたは $-3-\text{イル}$ 、8-テトラヒドロ-4H-チエノ [3, 2-c] アゼビン-2-イルまたは $-3-\text{イル}$ 、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ [2, 3-d] アゼビン-2-イルまたは $-3-\text{イル}$ などが挙げられる。

基 (IV)において、 R^{10} および R^{11} は好ましくは水素原子、 C_{1-4} アルキル、または、フェニル C_{1-4} アルキ

ル基（例えば、ベンジル基）である。

基 B が表す C_{1-6} アルキレンは、好ましくは C_{1-4} アルキレン、より好ましくは C_{1-3} アルキレンであり、また同じく基 B が表す C_{2-6} アルケニレンは、より好ましくは C_{2-4} アルケニレンである。

本発明の好ましい化合物群としては、Y が基- $(CO)k-N(R^5)-Z-$ （ここで $k = 1$ である）または基- $(CO)k-Het-$ であり、そして A が基 (II) である化合物群が挙げられる。より好ましい態様によれば、この化合物群において、さらに B が結合であり、X が CH である化合物群が挙げられる。さらに Z が基- $(CH_2)_m-CO-$ または基- $(CH_2)_m-CHR^6-$ （ここで R^6 は水素原子を表す）であるものが好ましい。

本発明の別の好ましい態様によれば、好ましい化合物群として Y が基- $(CO)k-N(R^5)-Z-$ （ここで $k = 1$ である）または基- $(CO)k-Het-$ であり、A が基 (III) であり、そして B が結合または C_{1-6} アルキレン基である化合物群が挙げられる。この化合物群において、さらに Z が基- $(CH_2)_m-CO-$ または基- $(CH_2)_m-$

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

$\text{C H R}^6 - (\text{ここで } \text{R}^6 \text{ は水素原子を表す})$ であり、かつ、B が結合または C_{1-6} アルキレン基である化合物群が好ましい。

また、本発明のさらに別の好ましい態様によれば、好ましい化合物群として $\text{Y} - (\text{CO})_k - \text{N}(\text{R}^5) - \text{Z} - (\text{ここで } \text{k} = 1 \text{ である})$ 、基 $- \text{NHCO} -$ または基 $- (\text{CO})_k - \text{H et} -$ であり、A が基 (IV) であり、そして B が結合または C_{1-6} アルキレン基である化合物群が挙げられる。この化合物群において、さらに A が基 (IV) (但し、E または H の一方が $- \text{NR}^{10}-$ 、 $- \text{O}-$ または $- \text{S}-$ であり他方が結合を表し、かつ、F または G が $\text{CR}^{10}=$ を表す) である化合物群が好ましい。さらに P および q のいずれかが 1 であり他方が 2 であるもの、ならびに P および q がともに 2 であるものが好ましい。また、F または G のいずれか一方が $- \text{CR}^{10}=$ (ここで R^{10} は水素原子を表す) であり、他方が $- \text{CR}^{10}=$ (ここで R^{10} は水素原子以外を表す) である化合物群がより好ましいものとして挙げられる。また、A が基 (IV) (但し、E または H の一方が $- \text{NR}^{10}-$ 、 $- \text{O}-$ または $- \text{S}-$ であり他方が結合を表し、かつ、F または G が F または G の一方が $- \text{CR}^{10}=$ を表し他方が $- \text{NR}^{10}-$ 、 $- \text{O}-$ または $- \text{S}-$ を表す) である化合物群もまた好ましい。

（1）Y が基 $- (\text{CO})_k - \text{N}(\text{R}^5) - \text{Z} -$ (ここで、Z は結合、基 $- (\text{CH}_2)_n - \text{CO} -$ または $- (\text{CH}_2)_n - \text{CHRF} -$ (但し、R 6 = 水素原子) を表すが、但し R 5 は低級アシル基を表わさない) である化合物の場合、

この化合物は、次の式 (V) :

$$\text{A} - \text{B} - (\text{CO})_k - \text{L} \quad (\text{V})$$

（2）Y が基 $- (\text{CO})_k - \text{N}(\text{R}^5) - \text{Z} -$ (ここで、Z は結合、基 $- (\text{CH}_2)_n - \text{CO} -$ または $- (\text{CH}_2)_n - \text{CHRF} -$ (但し、R 6 = 水素原子) を表すが、但し R 5 は低級アシル基を表わさない) である化合物の場合、

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/2159

PCT/JP94/00437

(ここで、A、Bおよびkは一般式(I)で定義したものと同じ意味を表し、Lはハロゲン原子、アルキルスルホニオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基を表す)

で表わされる化合物と、次の式(VI)：



(ここで、R¹、R²、R⁵およびXは、一般式(I)で定義したものと同じ意味を表すが、R¹およびR²がカルボキシル基または水酸基を含む場合、そのカルボキシル基および水酸基は保護されていてもよく、Zは結合、- (CH₂)_m - CO - または - (CH₂)_n CH R⁶ - (但し、R⁶ = 水素原子) を表す。) で表わされる化合物とを、塩基の存在下または非存在下、反応に関与しない溶媒中で、30分～48時間、好ましくは1～10時間、-30～100℃、好ましくは-20～80℃で反応を行い、必要に応じて保護基を除去することにより得ることができる。

前記式(V)で表わされる化合物は公知の方法、例えばChem. Pharm. Bull., 34(9), 3147(1986)、H. I. Komi, 31卷, 211(1970)、特開昭57-150687号、特開昭63-2992号の記載に準じて製造することができます。

また、前記式(VI)の化合物であってXが-C≡H=である化合物は、例えば特開昭52-65240号、特開昭61-158922号の記載に準じて製造することができます。

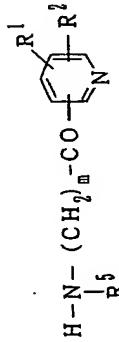
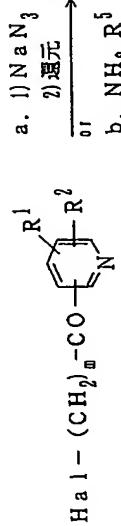
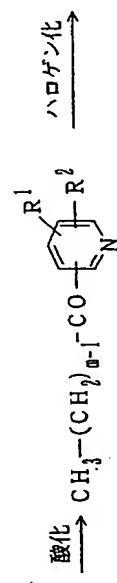
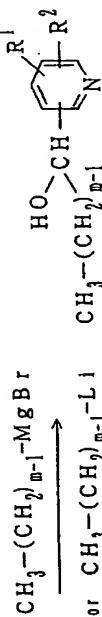
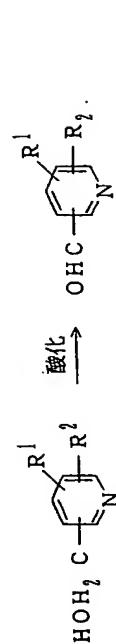
また、前記式(VI)の化合物であってXがNでありかつZが基-(CH₂)_m-CO-である化合物は下記のスキームに従った合成法によって得ることができます。

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437



(ここで、R¹、R²、R⁵およびnは一般式(1)で定義したものと同じ意味を表すが、R¹およびR²がカルボキシル基または水酸基を含む場合、そのカルボキシル基および水酸基は保護されていてもよく、H₂O¹はハロゲン原子を差す。)

また、前記式(VI)の化合物であってXがNでありかつZが基-(CH₂)_n-CH₂-R⁶-(但しR⁶=水素原子)である化合物は、対応する一般式(1)の化合物

であって、Y中のZが、(CH₂)_m-CH₂-OH-で表される化合物の水酸基をハロゲン化後、還元することにより合成できる。ハロゲン化は、例えば塩化チオニルや五塩化リシンの様な試薬を用いることによって行うことができる。反応は反応に関与しない溶媒(例えばクロロホルム、ジクロロメタン)中で、-30°C~-100°C好ましくは-10°C~30°Cで行なう。還元反応はトリアルキルスズハイドライド(例えばトリブチルスズハイドライド)や接触還元(例えば触媒としてパラジウム炭素や酸化白金を用い)により反応に関与しない溶媒(例えばベンゼン、トルエンあるいはメタノール)中で、0°C~100°C、好ましくは10°C~50°Cで行う。

(2) Yが基-(CO)₁-N(R⁵)-Z-(ここで、Zは基-(CH₂)_n-CH₂-R⁶-(但しR⁶=OH)を表すが、但しR⁵は低級アシル基を表わさない)である化合物の場合、

この化合物は、

(a) 一般式(1)の化合物であって、Yが基-(CO)₁-N(R⁵)-(CH₂)_n-CO-(C₆H₄)_m-CO-N(R⁵)-Z-(ここで、R¹およびR²がカルボキシル基または水酸基を含む場合そのカルボキシル基および水酸基は保護されていてもよい)である化合物を、適当な還元剤(例えば、水素化ホウ素ナトリウム)でケトン基を還元し、必要に応じて

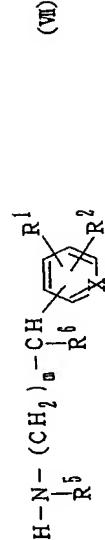
WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599 PCT/JP94/00437

保護基を除去するか、または

(b) 前記式(V)の化合物と、次の式(VII)：



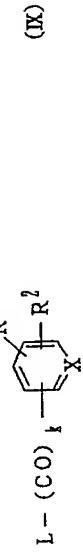
(ここで、R¹、R²、R⁵、Xおよびnは一般式(I)で定義したものと同じ意味を表し、またR⁶は水酸基を表す)で表わされる化合物とを、前記(I)の方法とほぼ同様の条件で反応させることによって製造することができます。

前記式(VII)の化合物は、例えば

下記の式：



で表わされる化合物とを、適当な還元剤(例えば接触還元)で還元することにより製造することができます。



(ここで、R¹、R²、Xおよびnは一般式(I)で定

WO 94/21599

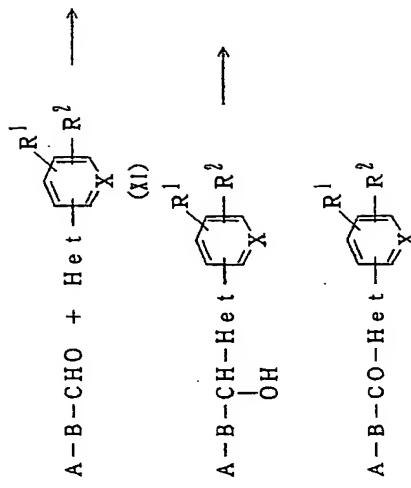
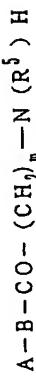
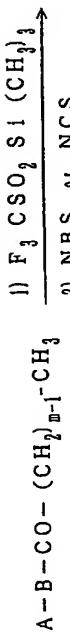
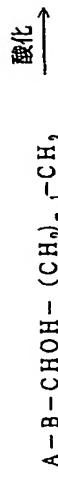
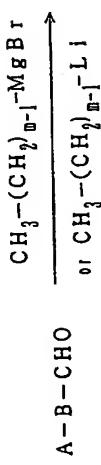
PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00417

載したものと同じ意味を表し、しはハロゲン原子、アルキル基またはアリルスルホニルオキシ基を表す)で表わされる化合物とを、塩基(例えば、トリエチルアルミン、N-メチルモルホリン、ビリジン、N,N-ジメチルアミノビリジン)の存在または非存在下、反応に与しない溶媒中で、30分~48時間、好ましくは1~24時間、-30~100℃、好ましくは-10~50℃で反応を行い、必要に応じて保護基を除去するごとにより得ることができる。

前記(Ⅲ)の化合物は、下記のスキームに従って合成することができる。



(5) Yが基-(CO)k-Het-(ここでk=0である)である化合物の場合、この化合物は、一般式(1)の化合物であって、Yが基-(CO)k-N(R')-(-CH2)-CO-である化合物を、この基Y内で脱水縮合させて環化させるこにより得ることができ。具体的には、対応する一般式(1)の化合物を、酸存在下で、0~100℃の反応温度で、1分~6時間反応させることによって得ることができる。使用可能な酸としては、硫酸、塩酸、臭化水素酸などが挙げられ、特に硫酸が好ましい。

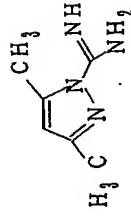
(6) Yが-(CO)k-Het-(ここでk=1)である化合物の場合、

この化合物は、下記のスキームに従って合成することができる。

(ここで、R¹、R²およびH_{et}tは一般式(1)で定義したものと同じ意味を表す)
上記反応は、塩基（例えば、n-アブチルリチウム、リチウム、ジイソプロピルアルミド）の存在または非存在下、反応に関与しない溶媒中で、10分～12時間、好ましくは30～6時間、-100～50℃、好ましくは-80～30℃で反応を行い、必要に応じて保護基を除去することにより得ることができます。

前記式(XI)の化合物の製造は、公知の方法、例えば、Comprehensive Heterocyclic Chemistry 6巻、293ページの記載に従って実施することができます。

(7) R¹、R²またはR⁹がアミジノ基である化合物の場合、この化合物は、一般式(1)の化合物（ここで、R¹、R²およびR⁹は水素原子を表す）の化合物と、下記式(XII)：



(XII)

で表わされる化合物とを、塩基の存在下或いは非存在下に反応に関与しない溶媒中、30分～48時間、好ましくは1～10時間、-30～100℃、好ましくは-20～80℃で反応を行い、必要に応じて保護基を除去することにより製造することができます。

(8) Yが基-(CO)k-N(R⁵)-Z-（ここで、Zは基-(CH₂)_m-CO-である）である化合物の場合
この化合物は、対応するYが基-(CO)k-N(R⁵)-Z-（ここで、Zは基-(CH₂)_m-CO-である）である化合物の水酸基を適当な酸化剤（例えば、二酸化マンガン、ビリジニウムクロロメート、ビリジニウムジクロメート）で酸化することによって製造することが出来る。

なお、以上の製造法において、合成順序は、反応に関与しない官能基において副反応が生じないよう決定され、また、好ましくない反応が進行しないよう官能基は適当な保護基で保護されていてもよいことは、当業者に明らかな事項であろう。

化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は、血小板膜蛋白である GPIIb/IIIa と、フィブリノーゲンとの結合を阻害することによつて血小板の凝集を阻害する。従つて、本発明による化合物およびその薬理学上許容される塩は、血小板の凝集により起くる血栓性の疾患、特に脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心症、末梢性動脈閉塞症などの疾患、の治療および予防に有効である。

本発明による化合物およびその薬理学上許容される塩を有効成分として含有してなる医薬組成物は、経口または非経口（例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。

従つて、本発明による化合物を有効成分としてなる医薬組成物は、投与経路に応じて適当な剤形とされ、具体的には主として静注、筋注などの注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、トローチ錠等の経口剤、直腸投与剤、油脂性座剤、水性座剤等のいずれかの剤形態に調製することができます。

これらの各種製剤は通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、焼味焼臭剤、無痛化剤、安定化剤等を用いて常法により製造することができます。使用可能な無毒性の上記添加剤としては、例えば乳糖、果糖、アドウ糖、瓈粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、ショットップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム等が挙げられる。

医薬組成物中の本発明による化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常全組成物中 1 ~ 70 重量%、好ましくは 5 ~ 50 重量%、程度である。投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度等を考慮して適宜決定されるが、血栓性疾病のためには、通常成人 1 日 1 人当たり約 0.1 ~ 1 000 mg、好ましくは 1 ~ 2 00 mg、の投与量であり、これを一日 1 回または数回に分けて投与することができる。

実施例

本発明を以下の実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

(a) トランス-4-(t-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)シリカルボニルヘキシル】カルボニルアミノ】アセチル]-0-フェニレン]ジオキシ】ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

b-1) α -アミノ-3,4-ジヒドロキシアセトフェノン 3.0 g (18 mmol) をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボネット 4.3 ml よりビ触媒量の 4-ジメチルアミノビリジンを加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた油状物質を酢酸エチルに溶解し、この溶液を重曹水次いで水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮して精製して、橙色固体として α -(*t*-ブチルオキシカルボニル)アミノ-3,4-ジヒドロキシアセトフェノン 1.3 g (収率 28%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (s, 9H), 1H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (s, 9H), 4.54 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.45 (d, 1H)。

b-2) 前記 b-1) の化合物 1.0 g (3.7 mmol) をアセトンに溶解し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮した。得られた固体を n-ヘキサンで洗浄して、無色結晶として標記化合物 1.4.8 g (収率 90%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95~1.02 (m, 2H), 1.37~1.44 (m, 12H), 1.82 (d, 2H), 2.04 (d, 2H), 2.22~2.30 (m, 1H), 2.98 (d, 2H)。

(b) ジメチル【[4-(アミノアセチル)-0-フェニレン]ジオキシ】シアセテート・トリフルオロ酢酸塩

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

PCT/JP94/00437
WO 94/21599

セチル] - 0 - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

1. 5 g (収率 100%)を得た。

$$\begin{aligned} {}^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta: & 1.47 (\text{s}, 9\text{H}) \\ & 3.80 (\text{s}, 3\text{H})、3.81 (\text{s}, 3\text{H})、 \\ & 4.58 (\text{d}, 2\text{H})、4.78 (\text{s}, 2\text{H})、 \\ & 4.81 (\text{s}, 2\text{H})、6.86 (\text{d}, 1\text{H})、 \\ & 7.51 (\text{s}, 1\text{H})、7.58 (\text{d}, 2\text{H})。 \end{aligned}$$

b - 3) 前記 b - 2) の化合物 1.5 g (3.7 mmol) をジクロロメタン 15 ml に溶解し、アニソール 4 ml と、トリフルオロ酢酸 5.6 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた固体をエーテルで洗浄して、淡黄色粉末として標記化合物 1.2 g (収率 79%)を得た。

$$\begin{aligned} {}^1\text{H-NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta: & 3.78 (\text{s}, 3\text{H}) \\ & 3.79 (\text{s}, 2\text{H})、4.52 (\text{s}, 2\text{H})、 \\ & 4.85 (\text{s}, 2\text{H})、4.91 (\text{s}, 2\text{H})、 \\ & 7.07 (\text{d}, 2\text{H})、7.60 (\text{d}, 1\text{H})、 \\ & 7.70 (\text{dd}, 1\text{H})。 \end{aligned}$$

c) 前記 (a) の化合物 8.77 mg (3.41 mmol) をジメチルホルムアミド 6.8 ml、ビリジン 1.4 ml に溶解し、炭酸-N, N-ジサクシニミジル 8.74 mg と、触媒量の 4-ジメチルアミノビリジンとを加え、室温で 3 時間攪拌した後、前記 (b) の化合物 1.45 g、N,N-ジイソプロピルエカルアミン

0.59 ml を加え、さらにも室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた固体をエーテルで洗浄して、淡黄色結晶としてジメチル [[4 - [[[ドラシス - 4 - (t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル) シクロヘキシル] カルボニルアミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート 1.1 g (収率 59%)を得た。

$$\begin{aligned} {}^1\text{H-NMR} (\text{CDCD}_3) \delta: & 0.90 \sim 1.10 \\ & (\text{m}, 2\text{H})、1.44 \sim 1.56 (\text{m}, 12\text{H})、 \\ & 1.86 (\text{d}, 2\text{H})、1.98 (\text{d}, 2\text{H})、 \\ & 2.14 \sim 2.22 (\text{m}, 1\text{H})、3.05 \sim 3.10 \\ & (\text{m}, 2\text{H})、3.81 (\text{s}, 6\text{H})、4.76 (\text{d}, \\ & 2\text{H})、4.78 (\text{s}, 2\text{H})、4.81 (\text{s}, 2\text{H})、 \\ & 6.55 (\text{t}, 1\text{H})、6.87 (\text{d}, 1\text{H})、 \\ & 7.51 (\text{d}, 1\text{H})、7.61 (\text{dd}, 1\text{H})。 \end{aligned}$$

d) 前記 c) の化合物 3.00 mg (0.55 mmol) をメタノール 3 ml に懸濁し、1 N 水酸化カリウム 3 ml を加え、水冷下で 15 分間攪拌した。メタノールを減圧下で濃縮した後、酢酸エチルおよび水を加え 1 N 塩酸で酸性に調整した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、無機塩を濾別し溶液を減圧下で濃縮した。得られた固体をエーテルで洗浄して、淡黄色粉末として [[4 - [[[ドラシス - 4 - (t - ブチルオキシ

カルボニルアミノメチル) シクロヘキシル] カルボニルアミノ] アセチル] -0-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩
酸 24.3 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 98 ~ 1. 04
(m, 2 H)、1. 44 ~ 1. 54 (m, 1 2 H)、
1. 84 ~ 1. 98 (m, 4 H)、2. 17 ~ 2. 20
(m, 1 H)、2. 97 (d, 2 H)、4. 65 (s,
2 H)、4. 75 (s, 2 H)、4. 77 (s, 2 H)、
6. 91 (d, 1 H)、7. 51 (d, 1 H)、
7. 61 (dd, 1 H)。

e) 前記 d) の化合物 1.93 mg (0. 37
mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、トリフル
オロ酢酸 0. 6 ml と、アニソール 0. 4 ml とを加え、
室温で 1. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、
得られた固体をエーテルで洗浄して、黄色粉末として標
記化合物 1.90 mg (収率 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 O D) δ : 1. 09 ~ 1. 20
(m, 2 H)、1. 49 ~ 1. 70 (m, 3 H)、
1. 89 ~ 2. 05 (m, 4 H)、2. 30 ~ 2. 38
(m, 1 H) 2. 79 (d, 2 H)、4. 63 (s, 2
H)、4. 78 (s, 2 H)、4. 83 (s, 2 H)、
7. 05 (d, 1 H)、7. 58 (d, 1 H)、
7. 70 (dd, 1 H)。

F D M S (m/z) : 423 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 2

[[4 - [[[トランス - 4 - (メチルアミノメチル)
シクロヘキシル] カルボニルアミノ] アセチル] - 0 -
フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 実施例 1 (a) の化合物 5.16 mg (2
mmol) をジメチルホルムアミド 1.0 ml に溶解し、
ヨウ化メチル 1 ml と、酸化銀 1. 85 g とを加え、
45 ℃ で 7 時間攪拌した後、さらに室温で一晩攪拌した。
不溶物を滤去した後、クロロホルムを加え、水で 3 回洗
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を滤別
し、溶波を減圧下で濃縮し、得られた油状物質をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、無色油状
物質としてメチルトランヌ - 4 - (N - t - プチルオ
キシカルボニル - N - メチル) アミノメチルシクロヘキ
サンカルボキシレート 1.14 mg (収率 20%)を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 95 ~ 1. 03
(m, 2 H)、1. 40 ~ 1. 50 (m, 1 2 H)、
(m, 2 H)、1. 75 (d, 2 H)、2. 01 (d, 2 H)、
2. 25 (m, 1 H)、2. 85 (s, 2 H)、
3. 06 (s, 3 H)、3. 67 (s, 3 H)。
b) 前記 a) の化合物 3.52 mg (1. 23
mmol) をメタノール 6 ml に溶解し、1 N 水酸化ナ
トリウム 6 ml を加え、室温で 1. 5 時間攪拌した。溶
液を減圧下で濃縮し、クロロホルムおよび水を加え、

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

1 N 塩酸で酸性に調整し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮し、得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、無色油状物質としてトランス-4-(N-t-ブチルオキシカルボニル-N-メチル)アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸 300 mg (収率 90%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 95~1. 03 (m, 2 H)、1. 40~1. 48 (m, 12 H)、1. 77 (d, 2 H)、2. 04 (d, 2 H)、2. 27 (m, 1 H)、2. 85 (s, 2 H)、3. 06 (bs, 3 H)。
c) 実施例 1 c) の方法に従って、前記 b) の化合物 135 mg (0. 5 mmol) と実施例 1 b) の化合物 210 mg から ジメチル-[[(4-[[t-ブチルオキシカルボニル]-(N-メチル-N-t-ブチル)シクロヘキシル]アミノメチル]カルボニルアミノ]ジアセテート 211 mg (収率 75%)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 00 (m, 2 H)、1. 45~1. 52 (m, 12 H)、1. 78 (d, 2 H)、1. 98 (d, 2 H)、2. 07 (bs, 3 H)、2. 85 (s, 2 H)、3. 07 (bs, 3 H)、3. 81 (s, 6 H)、4. 68 (d, 2 H)、4. 78 (d, 2 H)、5. 20 (d, 1 H)、7. 63 (dd, 1 H)。

d) 実施例 1 d) の方法に従って、前記 c) の化合物 210 mg (0. 37 mmol) から [[4-[[t-ブチルオキシカルボニル]アミノメチル]ジクロヘキシル]カルボニルアミノ]ジアセチル-0-フェニレン]ジオキシカルボニルボニル 123 mg (収率 62%)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 02 (m, 2 H)、1. 45~1. 65 (m, 12 H)、1. 78 (m, 2 H)、1. 97 (m, 2 H)、2. 22 (m, 2 H)、2. 84 (s, 2 H)、3. 07 (bs, 3 H)、4. 65 (s, 2 H)、4. 74 (d, 2 H)、4. 77 (d, 2 H)、6. 91 (d, 1 H)、7. 52 (d, 1 H)、7. 63 (dd, 1 H)。
e) 実施例 1 e) の方法に従って、前記 d) の化合物 100 mg (0. 2 mmol) から標記化合物 89 mg (収率 87%)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 12 (m, 2 H)、1. 50~1. 70 (m, 3 H)、1. 90~2. 00 (m, 4 H)、2. 33 (m, 1 H)、2. 70 (s, 3 H)、2. 86 (d, 2 H)、4. 63 (s, 2 H)、4. 78 (s, 2 H)、4. 83 (s, 2 H)、

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

7. 0 3 (d , 1 H) 、 7. 5 8 (d , 1 H) 、
7. 6 8 (d d , 1 H) 。

実施例 3

[[4 - [[[トランス - 4 - (グアニジノメチル)
シクロヘキシル] カルボニルアミノ] アセチル] - 0 -
フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸

実施例 1 の化合物 7 0 m g (0 . 1 3 m m o 1) を濃
アンモニア水 0 . 1 m l に溶解し、メチルイソチオ尿素
硫酸塩 2 0 m g を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に
メタノールを加え、結晶を濾過した後、乾燥して標記化
合物 3 9 m g (収率 6 4 %) を得た。

¹H - N M R (D ₂ O) δ : 1 . 0 5 ~ 1 . 2 0 (m ,
2 H) 、 1 . 4 2 ~ 1 . 6 5 (m , 3 H) 、 1 . 8 8 ~
2 . 0 0 (m , 4 H) 、 2 . 3 5 ~ 2 . 4 2 (m ,
1 H) , 3 . 0 8 (d , 2 H) 、 4 . 6 7 (s , 2 H) 、
4 . 7 1 (s , 2 H) 、 4 . 7 3 (s , 2 H) 、
7 . 0 2 (d , 1 H) 、 7 . 4 5 (s , 1 H) 、
7 . 7 3 (d , 1 H) 。

F D M S (m / z) : 4 6 5 (M⁺ + 1) 。

実施例 4

2 - (4 - アミノメチルシクロヘキシル) - 5 - (3 ,
4 - ジカルボキシメトキシ) フェニルオキサゾール

実施例 1 の化合物 1 5 0 m g (0 . 2 8 m m o 1) に
濃硫酸 0 . 3 m l を加え、室温で 5 分間攪拌した。反応
液に少量の水を加え、H P - 2 0 で精製した後凍結乾燥
して、無色粉末として標記化合物 3 3 m g (収率 2 9 %)
を得た。

F D M S (m / z) : 4 0 5 (M⁺ + 1) 。

実施例 5

[[4 - [[[トランス - 4 - (アセチルアミノメチ
ル) シクロヘキシル] カルボニルアミノ] アセチル] -
0 - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・二ナトリウム塩

a) 実施例 1 c) の化合物 5 5 0 m g (1 m m o 1)
をシクロロメタン 5 . 5 m l に溶解し、アニソール
をシクロロメタン 5 . 5 m l に溶解し、アニソール
1 . 1 m l と、トリフルオロ酢酸 2 m l とを加え、室温
で 1 . 5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、
よく乾燥してジメチル [[[トランス - 4
- (アミノメチル) シクロヘキシル] カルボニルアミノ]
- 0 - フェニレン] ジオキシ] ジアセチル
・トリフルオロ酢酸塩を定量的に得た。得られた油状物
質は、精製せずに次の反応に用いた。

b) 前記 a) の化合物 2 0 5 m g (0 . 3 6
m m o 1) にビリジン 2 m l と、無水酢酸 1 m l とを加
え、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、
水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩
を濾別し、溶液を減圧下で濃縮し、得られた油状物質を

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、淡黄色結晶としてジメチル [[4 - [[ドラノス - 4 - (アセチルアミノメチル) シクロヘキシル] カルボニルアミノ] アセチル] - 0 - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸ジアセテート 9.2 mg (収率 51 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.00 ~ 1.10 (m, 2 H)、1.47 ~ 1.55 (m, 3 H)、1.86 (m, 2 H)、1.97 ~ 2.03 (m, 5 H)、3.13 (t, 2 H)、3.81 (s, 6 H)、4.68 (d, 2 H)、4.79 (s, 2 H)、4.81 (s, 2 H)、5.51 (bs, 1 H)、6.56 (bs, 1 H)、6.87 (d, 1 H)、7.51 (d, 1 H)、7.62 (dd, 1 H)。

c) 前記 b) の化合物 9.2 mg (0.19 mmol) をメタノール 2 ml に懸濁させ、1 N 水酸化ナトリウム 1 ml を加え、氷冷下～室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を HPLC で精製後、凍結乾燥して標記化合物 4.4 mg (収率 46 %)を得た。

 7.41 (s, 1 H) 、 7.70 (d, 1 H) 。

実施例 6

[[4 - [[[トランスクロヘキシル] カルボニル) アミノメチル] シクロヘキシル] カルボニルアミノ] アセチル] - 0 - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・二ナトリウム塩

a) 実施例 5-a) の化合物 4.70 mg (0.083 mmol) をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.23 ml と、4-シアノベンゾイルクロライド 1.38 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮し、得られた固体をエーテルで洗浄してジメチル [[4 - [[ドラノス - 4 - ((p - シアノベンゾイル) アミノメチル] シクロヘキシル] カルボニルアミノ] アセチル] - 0 - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート 3.00 mg (収率 62 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.05 ~ 1.15 (m, 2 H)、1.50 ~ 1.62 (m, 3 H)、1.88 ~ 2.05 (m, 4 H)、2.15 ~ 2.22 (m, 1 H)、3.34 ~ 3.37 (m, 2 H)、3.81 (s, 6 H)、4.67 (d, 2 H)、4.78 (s, 2 H)、4.81 (s, 2 H)、

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

6 . 2 4 (b s , 1 H) 、 6 . 5 5 (b s , 1 H) 、
 6 . 8 7 (d , 1 H) 、 7 . 5 1 (s , 1 H) 、
 7 . 6 0 (d , 1 H) 、 7 . 7 4 (d , 2 H) 、
 7 . 8 7 (d , 2 H) 。

b) 前記 a) の化合物 3 5 0 m g (0 . 6 m m o 1) をビリジン 1 5 m l 、トリエチルアミン 1 m l に溶解し、氷冷下で硫化水素ガスを 3 0 分間吹き込んだ後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、5%光炭酸水素ナトリウム液、次いで 1 M 硫酸水素カリウム液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、黄色泡状物質としてジメチル [[4 - [[ブラントス - 4 - (p - チオカルバモイルベンゾイル) アミノメチル]] シクロヘキシル] カルボニルアミノ] アセチル] - 0 - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート 2 8 8 m g (収率 6 8 %)を得た。

¹H - N M R (C D C 1 3) δ : 1 . 0 9 ~ 1 . 2 0 (m , 2 H) 、 1 . 5 0 ~ 1 . 6 0 (m , 3 H) , 1 . 9 2 ~ 2 . 0 3 (m , 4 H) 、 2 . 4 5 (s , 3 H) 、 3 . 3 5 (t , 2 H) 、 3 . 8 1 (s , 6 H) 、 4 . 6 7 (d , 2 H) , 4 . 7 9 (s , 2 H) 、 4 . 8 2 (s , 2 H) 、 6 . 3 5 (m , 1 H) 、 6 . 6 0 (m , 1 H) 、 6 . 8 7 (d , 1 H) 、 7 . 5 1 (s , 1 H) 、 7 . 6 1 (d , 1 H) 、 7 . 8 2 (m , 4 H) 。

d) 前記 c) の化合物 1 5 0 m g (0 . 2 4 m m o 1) をメタノール 3 m l に溶解し、酢酸アンモニウム 3 1 m g を加え、5 . 5 時間還流した。析出した固

7 . 6 1 (d d , 1 H) 、 7 . 7 7 (d , 2 H) 、
 7 . 9 0 (d , 2 H) 。

c) 前記 b) の化合物 2 8 8 m g (0 . 4 7 m m o 1) をアセトン 1 5 m l に溶解し、ヨウ化メチル 3 m l を加え、1 時間還流した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、淡黄色結晶として ジメチル [[4 - [[ブラントス - 4 - [[パ - (1 - メチルチオ - 1 - イミノ) メチル] ベンゾイル] アミノメチル] シクロヘキシル] カルボニルアミノ] アセチル] - 0 - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート 2 0 1 m g (収率 6 8 %)を得た。

体を濾取し、ジメチル [[4 - [[[ローラミジノベンゾイル) アミノメチル] シクロヘキシル] カルボニルアミノ] アセチル] - 0 - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート 4.4 mg (収率 31 %) を得た。

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 1. 05 ~ 1. 14 (m , 2 H) 、 1. 49 ~ 1. 68 (m , 3 H) 、 1. 91 ~ 2. 01 (m , 4 H) 、 2. 20 ~ 2. 38 (m , 1 H) 、 3. 32 (d , 2 H) 、 3. 82 (s , 6 H) 、 4. 66 (s , 2 H) 、 4. 79 (s , 2 H) 、 4. 82 (s , 2 H) 、 6. 87 (d , 1 H) 、 7. 52 (d , 1 H) 、 7. 63 (dd , 2 H) 、 7. 75 (d , 2 H) 、 7. 91 (d , 2 H) 。

e) 前記 d) の化合物 4.0 mg (0. 07 mmol) をメタノール 2 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム 1 ml を加え、氷冷下～室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を HP - 20 で精製した後、凍結乾燥して標記化合物 2.2 mg を得た。

^1H - NMR (D₂O) δ : 1. 10 ~ 1. 20 (m , 2 H) 、 1. 47 ~ 1. 52 (m , 2 H) 、 1. 69 (m , 1 H) 、 1. 92 ~ 2. 00 (m , 4 H) 、 2. 40 (m , 1 H) 、 3. 32 (d , 2 H) 、 4. 64 (s , 2 H) 、 4. 68 (s , 2 H) 、 6. 78 (dd , 1 H) 、 6. 85 (d , 1 H) 、 6. 90 (d , 1 H) 。

実施例 8

[[4 - [[[ローラミジノベンゾイル) アミノメチル] シクロヘキシル] カルボニル (N - メチル) アミノ] アセチル] - 0 - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

WO 9421599

PCT/JP94/00437

WO 9421599

PCT/JP94/00437

^1H - NMR (CD₃OD) δ : 1.12 (m, 3H)、1.45~1.70 (m, 3H)、1.81 (d, 1H)、1.96 (t, 3H)、2.72, 2.78 (2d, 2H)、2.94, 3.16 (2s, 3H)、4.77, 4.79 (2s, 2H)、4.82, 5.01 (2s, 2H)、4.83, 4.84 (2s, 2H)、7.02, 7.04 (t, 1H)、7.56, 7.60 (2d, 1H)、7.68, 7.72 (2dd, 1H)。

SIMS (m/z) : 437 (M⁺ + 1)。実施例 9

[[4 - [[N - [3 - (ビペリジン - 4 - イル) プロピオニル] - N - メチルアミノ] アセチル] - o - フエニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩
 a) ジ - t - ブチル [[4 - [[N - [3 - (1 - t - アツチルオキシカルボニルビペリジン - 4 - イル) プロピオニル] - N - メチルアミノ] アセチル] - o - フエニレン] ジオキシ] ジアセテート

3 - (1 - t - ブチルオキシカルボニルビペリジン - 4 - イル) プロピオン酸 2.57 mg、ジ - t - ブチル [[4 - [(N - メチルアミノ) アセチル] - o - フエニレン] ジオキシ] ジアセテート塩酸塩 4.46 mg と、N - メチルモルホリン 1.01 mg と、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニ

ウム ヘキサフルオロホスフエイト (BOP 試薬) 4.42 mg と、触媒量の 4 - ジメチルアルミノビリジンとジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 ml を加え、水で洗浄後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、ルーペキサン：酢酸エチル = 3 : 1 溶出部より標記化合物 2.85 mg を得た。

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 1.04~1.15 (2H, m)、1.38~1.54 (2.8H, m)、1.54~1.75 (4H, m)、2.35~2.48 (2H, m)、2.58~2.75 (2H, m)、3.08 (3H, s)、3.98~4.29 (2H, m)、4.62 (2H, s)、4.66 (2H, s)、4.77 (2H, s)、6.82 (1H, d, J = 8 Hz)、7.47 (1H, s)、7.60 (1H, d, J = 8 Hz) SIMS (m/z) : 649 (M⁺ + 1)。

b) 前記 a) の化合物 2.50 mg をトリフルオロ酢酸 2 ml に溶解し、室温にて 3 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後エーテルを加え、析出する結晶をろ取出して、標記化合物 1.68 mg を得た。
 ^1H - NMR (D₂O) δ : 1.22~1.45 (2H, m)、1.48~1.68 (3H, m)、1.77~

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

2 . 0 2 (2 H , m) 、 2 . 4 0 ~ 2 . 6 0 (2 H ,
 m) 、 2 . 8 5 ~ 3 . 0 2 (2 H , m) 、 2 . 9 6 、
 3 . 1 3 (3 H , s) 、 3 . 2 9 ~ 3 . 4 5 (2 H ,
 m) 、 4 . 8 2 ~ 5 . 0 6 (6 H , m) 、 7 . 0 2 ~
 7 . 0 8 (1 H , m) 、 7 . 4 5 ~ 7 . 4 8 (1 H ,
 m) 、 7 . 6 6 ~ 7 . 7 5 (1 H , m)
 S I M S (m/z) : 4 3 7 (M⁺ + 1) 。

実施例 1.0

[[4 - [[N - [3 - (ピペリジン - 4 - イル) プ
 ロピオニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジ
 オキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩
 a) ジ - t - プチル [[4 - [[N - [3 - (1
 - t - プチルキシャルボニルビペリジン - 4 - イル)
 プロピオニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン]
 ジオキシ] ジアセテート

前記実施例 9 a) の合成方法に従い、3 - (1 - t -
 プチルキシャルボニルビペリジン - 4 - イル) プロピ
 オン酸 4 2 3 m g と、ジ - t - プチル [[4 - (アミ
 ノアセチル) - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテ
 ト 6 5 0 m g と、N - メチルモルホリン 1 6 7 m g と、
 ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシリス (ジメチル
 アミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト
 (BOP 試薬) 7 3 0 m g と、触媒量の 4 - ジメチルア
 ミノピリジンとをジメチルホルムアミド 1 0 m l に溶解

した後、同様に処理して、n - ヘキサン : 酢酸エチル =
 2 : 1 溶出部より標記化合物 4 8 5 m g を得た。
 1 H - N M R (C D C l₃) δ : 1 . 0 5 ~ 1 . 1 8
 (2 H , m) 、 1 . 4 5 (9 H , s) 、 1 . 4 8 (9 H ,
 s) 、 1 . 5 0 (9 H , s) 、 1 . 5 8 ~ 1 . 7 0 (5
 H , m) 、 2 . 3 0 ~ 2 . 3 7 (2 H , m) 、 2 . 6 2
 ~ 2 . 7 2 (2 H , m) 、 4 . 0 2 ~ 4 . 1 7 (2 H ,
 m) 、 4 . 6 6 (2 H , s) 、 4 . 6 9 (4 H , s) 、
 6 . 5 3 (1 H , b r s) 、 6 . 8 3 (1 H , d , J
 = 9 H z) 、 7 . 4 8 (1 H , s) 、 7 . 6 0 (1 H ,
 d , J = 9 H z)

F D M S (m/z) : 6 3 4 (M⁺) 。

b) 前記実施例 9 b) の合成方法に従い、前記 a)
 の化合物 4 8 0 m g をトリフルオロ酢酸 5 m l に溶解し
 た後、同様に処理して標記化合物 3 8 0 m g を得た。
 1 H - N M R (D₂ O) δ : 1 . 3 2 ~ 1 . 4 4 (2 H ,
 m) 、 1 . 5 3 ~ 1 . 6 7 (3 H , m) 、 1 . 8 8 ~
 1 . 9 8 (2 H , m) 、 2 . 3 4 ~ 2 . 4 5 (2 H ,
 m) 、 2 . 9 0 ~ 3 . 0 2 (2 H , m) 、 3 . 3 4 ~
 3 . 4 7 (2 H , m) 、 4 . 6 5 (2 H , s) 、
 4 . 8 4 (2 H , s) 、 4 . 8 8 (2 H , s) 、
 7 . 0 4 (1 H , d , J = 9 H z) 、 7 . 4 5 (1 H ,
 s) 、 7 . 6 6 (1 H , d , J = 9 H z)
 S I M S (m/z) : 4 2 3 (M⁺ + 1) 。

実施例 1.1
[[4 - [[(ピベリジン - 4 - イル) アセチルアルミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 と同様にして標記化合物を合成した。

a) ジ - t - ブチル [[4 - [[(1 - t - ブチルオキシカルボニルビペリジン - 4 - イル) アセチルアルミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ]

- b)
¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1. 25 (2 H, m) ,
1. 45 (9 H, s) , 1. 48 (9 H, s) ,
1. 50 (9 H, s) , 1. 70 (2 H, m) ,
2. 00 (1 H, m) , 2. 25 (2 H, m) ,
2. 72 (2 H, m) , 4. 09 (2 H, b s) ,
4. 66 (2 H, s) , 4. 69 (2 H, s) ,
4. 70 (2 H, s) , 6. 56 (1 H, b s) ,
6. 83 (1 H, d) , 7. 47 (1 H, d) ,
7. 59 (1 H, d d)
FDMS (m/z) : 620 (M⁺)
b) [[4 - [[(ピベリジン - 4 - イル) アセチルアルミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

¹H - NMR (D₂O) δ : 1. 50 (2 H, m) ,
1. 95 ~ 2. 15 (3 H, m) , 2. 39 (2 H,

m) , 3. 05 (2 H, m) , 3. 45 (2 H, d) ,
4. 70 (2 H, s) , 4. 83 (2 H, s) ,
4. 86 (2 H, s) , 7. 06 (1 H, d) ,
7. 48 (1 H, s) , 7. 70 (1 H, d)

実施例 1.2

[[4 - [[[4 - (ピベリジン - 4 - イル) ブチリル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 と同様にして標記化合物を合成した。

a) ジ - t - ブチル [[4 - [[[4 - (1 - t - ブチルオキシカルボニルビペリジン - 4 - イル) ブチリル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート
¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1. 04 (2 H, m) ,
1. 28 (2 H, s) , 1. 45 (9 H, s) ,
1. 48 (9 H, s) , 1. 50 (2 H, s) ,
1. 60 ~ 1. 72 (5 H, m) , 2. 30 (2 H, m) , 2. 67 (2 H, m) , 4. 07 (1 H, b s) ,
4. 66 (2 H, s) , 4. 69 (2 H, s) ,
4. 70 (2 H, s) , 6. 54 (1 H, b s) ,
6. 83 (1 H, d) , 7. 58 (1 H, d) ,
7. 60 (1 H, d)

FDMS (m/z) : 649 (M⁺ + 1)
b) [[4 - [[[4 - (ピベリジン - 4 - イル) ブチリル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

¹H - NMR (D₂O) δ : 1. 50 (2 H, m) ,

1. 95 ~ 2. 15 (3 H, m) , 2. 39 (2 H,

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

ブチリル】アミノ】アセチル】-o-フェニレン】ジオキシ】ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (D₂O) δ : 1. 25~1. 40 (4 H, m)、1. 52~1. 68 (3 H, m)、1. 93 (2 H, d)、2. 38 (2 H, m)、2. 96 (2 H, t)、3. 40 (2 H, d)、4. 66 (2 H, s)、4. 85 (2 H, s)、4. 89 (2 H, s)、7. 06 (1 H, d)、7. 48 (1 H, d)、7. 70 (1 H, dd)

実施例1.3

〔〔4-[[[(4, 5, 6, 7-テトラハイドロコエノ[3, 2-c]ビリジン-2-イル)カルボニル]アミノ】アセチル】-o-フェニレン】ジオキシ】ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例9と同様にして標記化合物を合成了。

a) ジ-*t*-ブチル〔〔4-[[[(5-*t*-ブチルオキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロコエノ[3, 2-c]ビリジン-2-イル)カルボニル]アミノ】アセチル】-o-フェニレン】ジオキシ〕ジアセテート
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 48~1. 58 (27 H, m)、2. 87 (2 H, brs)、3. 73 (2 H, brs)、4. 49 (2 H, s)、4. 67 (2 H, s)、4. 70 (2 H, s)、4. 84 (2 H,

実施例1.4

〔〔4-[[〔(ビペリジン-4-イル)カルボニル]アミノ】アセチル】-o-フェニレン】ジオキシ〕ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例9と同様にして標記化合物を合成了。

b) ジ-*t*-ブチル〔〔4-[[〔(1-*t*-ブチルオキシカルボニルビペリジン-4-イル)カルボニル]アミノ】アセチル】-o-フェニレン〕ジオキシ〕ジアセテート
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 48 (27 H, m)、2. 87 (2 H, brs)、3. 73 (2 H, brs)、4. 49 (2 H, s)、4. 67 (2 H, s)、4. 70 (2 H, s)、4. 84 (2 H,

m)、1.72(2H, m)、1.87(2H, d)、
 2.38(1H, m)、2.77(2H, m)、
 4.18(2H, m)、4.66(2H, s)、
 4.67(2H, s)、4.69(2H, s)、
 6.60(1H, b s)、6.83(1H, d)、
 7.47(1H, d)、7.58(1H, d d)
 F D M S (m/z) : 606 (M⁺)
 b) [4 - [4 - [(ビペリジン-4-イル)カルボニル] アミノ]アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ】
ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (D₂O) δ : 1.91(2H, m)、
 2.15(2H, m)、2.80(1H, m)、
 3.14(2H, m)、3.53(2H, m)、
 4.70(2H, s)、4.86(2H, s)、
 4.90(2H, s)、7.06(1H, d)、
 7.48(1H, s)、7.69(1H, d)、
 F D M S (m/z) : 395 (M⁺ + 1)

実施例 15

[4 - [2 - [3 - (ビペリジン-4-イル)プロピオニル] アミノエチル] - o - フェニレン] ジオキシ】
ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

下記の工程 b) を更に行った以外は、実施例 9 と同様にして標記化合物を合成した。

a) ジエチル [4 - [2 - [3 - (1 - t - プロピオニル]アミノエチル] - o - フェニレン] ジオキシ】

b) ジエチル [4 - [2 - [3 - (1 - t - プチルオキシ]カルボニル] - o - フェニレン] ジオキシ】

c) ジエチル [4 - [2 - [3 - (ビペリジン-4-イル)プロピオニル]アミノエチル] - o - フェニレン] ジオキシ】

チルオキシカルボニルビペリジン-4-イル] プロピオニル] アミノエチル] - o - フェニレン] ジオキシ】
アセテート

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15(2H, m)、
 1.28(6H, m)、1.45(9H, s)、
 1.56~1.70(3H, m)、2.15(2H,
 m)、2.60~2.78(4H, m)、3.46(2
 H, m)、4.07(2H, b s)、4.25(4H,
 m)、4.69(2H, s)、4.71(2H, s)、
 5.45(1H, b s)、6.74~6.83(3H,
 m)

b) [4 - [2 - [3 - (1 - t - プチルオキシ]カルボニル] - o - フェニレン] ジオキシ】
ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05(2H, m)、
 1.44(9H, s)、1.58(3H, m)、
 2.15(2H, m)、2.60~2.70(4H,
 m)、3.42(4H, m)、3.96~4.30(4
 H, m)、4.68~6.80(3H, m)

上記工程 a) で得た化合物 1.50 mg をエタノール中
 1 N 水酸化ナトリウム 1.3 ml で加水分解して、
 標記化合物 1.21 mg を得た。

c) [4 - [2 - [3 - (ビペリジン-4-イル)プロ

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

プロピオニル】アミノエチル】-o-フェニレン】ジオキシ】ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 25~1. 40 (3H, m)、1. 49 (2H, m)、1. 82 (2H, m)、2. 17 (2H, m)、2. 74 (2H, m)、2. 88 (2H, m)、3. 42 (2H, m)、4. 69 (2H, s)、4. 72 (2H, s)、6. 83~6. 90 (3H, m)

実施例 1.6

[[4 - [2 - [(4, 5, 6, 7 - テトラハイドロエノ【3, 2 - c】ビリジン-2 - イル)カルボニル】アミノエチル】-o-フェニレン】ジオキシ】ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 1.5と同様にして標記化合物を合成した。

a) ジエチル【[4 - [2 - [(5 - t - プチオキシカルボニル-4, 5, 6, 7 - テトラハイドロエノ【3, 2 - c】ビリジン-2 - イル)カルボニル】アミノエチル】-o-フェニレン】ジアセチテート】

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 25~1. 30 (6H, m)、1. 48 (9H, s)、2. 79~2. 82 (4H, m)、3. 58 (2H, q)、3. 70 (2H, m)、4. 18~4. 27 (4H, m)、4. 42 (2H, s)、4. 68 (4H, d)、

6. 75~6. 83 (3H, m)、7. 17 (1H, s)
b) [[4 - [2 - [(4, 5, 6, 7 - テトラハイドロエチル】アミノエチル】-o-フェニレン】ジオキシ】ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 73 (2H, m)、3. 04 (2H, brs)、3. 36~3. 39 (4H, m)、4. 14 (2H, brs)、4. 40 (2H, brs)、4. 47 (2H, brs)、6. 75~6. 83 (3H, m)、7. 54 (1H, s)、8. 59 (1H, brs)

実施例 1.7

[[4 - [[(1 - アミジノビペリジン-4 - イル)カルボニルアミノ】アセチル】-o-フェニレン】ジオキシ】ジ酢酸

実施例 1.4の化合物50mgを濃アンモニア水に溶解し、メチルイソチオ尿素硫酸塩16mgを加え、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、室温でしばらく攪拌した後、減圧ろ過し、淡黄色粉末として標記化合物24mg(収率55%)を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ : 1. 68 (2H, m)、1. 96 (2H, m)、2. 75 (1H, m)、3. 19 (2H, m)、3. 87 (2H, m)、4. 61 (2H, s)、4. 65 (2H, s)、

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

4. 6 8 (2 H, s) 、 6 . 9 5 (1 H, d) 、
 7. 3 7 (1 H, s) 、 7 . 6 7 (1 H, d) 、
 F D M S (m / z) : 4 3 7 (M⁺ + 1)

参考例 1

5 - t - プトキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸

酸

4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (7 . 6 g) を D M F (75 ml) に溶かし、ジ - t - プチルジカーボネート (9 . 6 ml) を加え、これにトリエチルアミン (5 . 8 ml) を滴下した。室温で 3 時間攪拌した後、反応液に水を加え、1 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣に n - ヘキサンと少量のエーテルを加え、生じた結晶をろ過し、標記化合物を得た。

9 . 3 6 g (80 %) 得た。
¹H - N M R (C D C l₃) δ : 1 . 4 9 (9 H, s) 、
 2 . 9 0 (2 H, b r s) 、 3 . 7 4 (2 H, b r s) 、
 4 . 5 1 (2 H, b r s) 、 7 . 5 6 (1 H, s)
 S I M S (m / z) : 2 8 4 (M⁺ + 1)

参考例 2

5 - t - プトキシカルボニル - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸

参考例 1 の化合物 (3 0 0 m g) を T H F (5 m l) に溶かし、- 7 8 ℃ に冷却した。これに n - ブチルリチ

ウム（15%ヘキサン溶液、1.5m1）を加え、
-78℃で1時間搅拌した。これにヨウ化メチル
(0.16m1)を加え、室温に戻しながら1.5時間
搅拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、1N塩酸で
酸性にした。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで
乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラム
クロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム：メタ
ノール(20:1)溶出部より、標記化合物を15.3m
g(4.9%)得た。

¹H-NMR(CDC13) δ: 1.50(9H, s),
2.43(3H, s), 2.85(2H, brs),
3.72(2H, brs), 4.38(2H, brs)
SIMS(m/z): 298(M⁺+1)

参考例3

5-ト-ブトキシカルボニル-3-ベンジル-4,5-6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ビリジン-2-カルボン酸

ヨウ化メチルに代えベンジルブロマイドを用いた以外
は参考例2と同様の方法により、標記化合物を合成した。
¹H-NMR(CDC13) δ: 1.46(9H, s),
2.84(2H, brs), 3.66(2H, brs),
4.23(2H, brs), 4.35(2H, s),
7.15~7.25(5H, m)
FDM斯(m/z): 374(M⁺+1)

参考例4

5-ト-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ビリジン-2-カルボン酸

a) 4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ビリジン塩酸塩(5.2g)をDMF(60m1)に溶かし、ジ-テープチルジカーボネット(7.11g)、トリエチルアミン(6.58g)及び触媒量の4-ジメチルアミノビリジンを加え、室温下1時間搅拌した。反応液に酢酸エチル(300m1)を加え、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル(2:1)溶出部より、5-t-ブトキシカルボニル-4,5,6,

7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ビリジンを得た。

b) 前記a)の化合物(358m g)をTHF(5m1)に溶かし、-78℃に冷却し、n-ブチルリチウム(2.5Mヘキサン溶液、0.96m1)を加え、

20分間攪拌した。反応液に、二酸化炭素を30分間吹込んだ後、-78°Cで水を加えた。室温に昇温し、酢酸エチル(500mL)を加え、5N水酸化ナトリウムで抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄した後、濃塩酸でpHを4に調整した。酢酸エチルで抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、標記化合物335mg(75%)を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.49(9H, s)、
2.72(2H, brs)、3.68(2H, brs)、
4.66(2H, brs)、7.56(1H, s)
FDMS(m/z): 283(M⁺)

参考例5

5-t-ブトキシカルボニル-2,6,7,8-tetrahydro-4H-1,3-dioxo-2-カルボン酸

参考例1と同様の方法によって合成した。

EIMS(m/z): 297(M⁺)

参考例6

6-t-ブトキシカルボニル-5,6,7,8-tetrahydro-2,4-dioxo-2-カルボン酸

参考例1と同様の方法によって合成した。

参考例7

5-t-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4,6,7-trihydroxy-2-ヒドロ-1,3-dioxin

a) 参考例1の化合物(3.0g)をTHF(20mL)に溶かし、ボラン-メチルスルフィドコンプレックス(1.1mL)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶液を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル:n-ヘキサン(1:3)溶出部より、5-t-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-dioxin(3.2g)を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.48(9H, s)、
1.82(1H, t, J=6.1Hz)、2.81(2H, brs)、
(3.71(2H, brs)、4.75(2H, d, J=6.1Hz)、
6.70(1H, s)

b) 上記a)の化合物(1.2g)をジクロルメタン(20mL)に溶かし、ピリジニウムクロロクロムート(1.1g)を加え、室温下4時間攪拌した。反応液をフロリジルを用いてろ過し、滤液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。酢酸エチル:n-ヘキサン(1:3)溶出部より標記化合物を1.07g(89.8%)を得た。

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (9 H, s)、
2.92 (2 H, brs)、3.74 (2 H, brs)、
4.53 (2 H, s)、7.48 (1 H, s)、
9.83 (1 H, s)

参考例 8

2-アミノアセチル-5-t-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ビリジン

a) 参考例 7 の化合物 (255 mg) を THF.

(10 ml) に溶かし、-78°C に冷却し、メチルマグネシウムブロマイド (1.02 M THF 溶液、1.0 ml) を加えた。-78°C で 30 分、-40°C で 10 分間反応を行った。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) にて精製し、5-t-ブトキシカルボニル-2-(1-ヒドロキシ)エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ [3,2-c]ビリジンを 203 mg (75%) 得た。

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9 H, s)、
1.57 (3 H, d, J = 6, 4 Hz)、1.98 (1 H, brs)、
2.80 (2 H, brs)、3.71 (2 H, brs)、5.04 (2 H, brs)、
6.67 (1 H, s)

 $\text{FDMS} (\text{m/z}) : 283 (\text{M}^+)$

b) 上記 a) の化合物 (847 mg) をジクロルメタン (30 ml) に溶かし、モレキュラーシーブス 4 A (3 g) を加えた後、氷冷下にビリジニウムクロロクロメート (966 mg) を加え、40 分間攪拌した。フロリジルを用い反応液をろ過し、滤液を濃縮して 2-アセチル-5-t-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-c]ビリジンを 772 mg (92%) 得た。

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (9 H, s)、
2.51 (3 H, s)、2.88 (2 H, brs)、
3.73 (2 H, brs)、4.50 (2 H, s)、
7.39 (1 H, s)

c) 上記 b) の化合物 (342 mg) をジクロルメタン (6 ml) に溶かし、トリエチルアルミニウム (0.42 ml) を加え、-35°C に冷却した。これにトリメチルシリルトリフルオロメタノスルホネート (0.31 ml) を加え、25 分間攪拌した。次に N-プロモサクシンイミド (22.7 mg) を加え、-35°C で更に 10 分間攪拌した。エーテルで希釈後、水、飽和重曹水及び饱和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を DMF (12 ml) に溶かし、アジ化ナトリウム (87 mg) を加え室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルで反応液を希釈し、水及び飽和食塩水

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 10）にて精製し、¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s)、2.90 (2H, brs)、3.73 (2H, brs)、4.39 (2H, s)、4.51 (2H, s)、7.39 (1H, s)を得た。

¹F D M S (m/z) : 322 (M⁺)

d) 上記c) の化合物 (1.88mg) をエタノール (1.0ml) に溶かし、1N 塩酸 (0.7ml) と 10% バラジウム-炭素 (6.2mg) を加え、常温、常圧下に 70 分間接触還元を行った。セライトを用い触媒を濾去し、滤液を濃縮して標記化合物を塩酸塩として得た。

¹H-NMR (D₂O) δ : 1.49 (9H, s)、2.98 (2H, t, J = 5.1 Hz)、3.76 (2H, brs)、4.58 (2H, brs)、4.60 (2H, s)、7.75 (1H, s)

参考例 9

ジ- t - ブチル [[4 - (アミノ)アセチル] - 0 - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

a) プロモ酢酸 t - ブチル (4.1. 4ml) と炭酸

カリウム (3.9g) をアセトン (5.00ml) に懸濁し、これに 4-クロロアセチルカルボール (2.5g) を加え、室温で 1.6 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) にて精製し、ジ- t - ブチル [[4 - (クロロアセチル) - 0 - フェニレン] ジオキシ] ジアセテートとジ- t - ブチル [[4 - (プロモアセチル) - 0 - フェニレン] ジオキシ] ジアセテートの混合物 2.9. 1g を得た。

この混合物 (1.5. 25g) を DMF (3.00ml) に溶かし、アジ化ナトリウム (2.4g) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) にて精製し、ジ- t - ブチル [[4 - (アジドアセチル) - 0 - フェニレン] ジオキシ] ジアセテートを 1.1. 2g (38%) 得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s)、1.49 (9H, s)、1.66 (2H, s)、4.68 (2H, s)、6.82 (1H, d, J = 9.2 Hz)、7.26 ~ 7.49 (2H, m) EIMS (m/z) : 421 (M⁺)

b) 上記 a) の化合物 (1.0g) をメタノール

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

(200 ml) に溶かし、1N 塩酸 (30 ml) と 10 % バラジウム - 岩槻 (500 mg) を加え、室温、常圧下で 4 時間接触還元を行った。反応液をろ過し、濾液を塩濃縮し、水に溶かし、凍結乾燥を行い、標記化合物を塩酸塩として 10.2 g (99.6 %) 得た。

¹H-NMR (D_2O) δ : 1.47 (1H, s)、
4.63 (2H, s)、4.85 (2H, s)、
4.87 (2H, s)、7.07 (2H, d, J = 9.2 Hz)、
7.53 ~ 7.72 (2H, m)

参考例 1.0

3.4-(ジ-*t*-ブトキシカルボニルメチルオキシ)安息香酸

a) 3,4-ジヒドロキシ安息香酸 (1.13 g) をベンゼン (50 ml) に溶かし、ベンジルアルコール (3.8 ml) とロートルエンスルホン酸 (139 mg) とを加え、モレキュラーシーブス 4 A 存在下に 2 日間加熱還流した。更にベンジルアルコール (1.5 ml) を加え、一晩加熱還流した。放冷後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、1N 水酸化ナトリウムで抽出し、水層を塩酸酸性として酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフで洗浄し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフで洗浄し、溶媒を留去した。

ラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) にて精製し、3,4-ジヒドロキシ安息香酸ベンジルを 9.5 g (53 %) 得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 5.26 (2H, s)、6.81 (1H, d, J = 8.2 Hz)、7.36 ~ 7.60 (7H, m)、9.38 (1H, s)、9.81 (1H, s)

EIMS (m/z) : 378 (M⁺)

b) 上記 a) の化合物 (860 mg) を DMF (12 ml) に溶かし、水冷下炭酸カリウム (1.02 g) とブロモ酢酸 *t*-ブチル (1.14 ml) とを加え、室温下 2.5 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフで洗浄し、溶媒を留去した。

ラフィー (酢酸エチル : ニー-ヘキサン = 1.10) にて精製し、3,4-(ジ-*t*-ブトキシカルボニルメチルオキシ) 安息香酸ベンジルを 1.56 g (94 %) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s)、1.47 (9H, s)、4.65 (2H, s)、4.63 (2H, s)、4.85 (2H, s)、4.87 (2H, s)、6.80 (1H, d, J = 8.4 Hz)、7.30 ~ 7.45 (5H, m)、7.52 (1H, d, J = 2.3 Hz)、7.71 (1H, d, J = 2.3 Hz)

EIMS (m/z) : 472 (M⁺)

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

c) 上記 b) の化合物 (56.2 mg) をエタノール (2.0 ml) に溶かし、10% バラジウム - 塩素 (1.19 mg) を加え、室温、常圧下40分間接触還元を行った。セライトを用いて触媒を滤去し、滤液を濃縮して標記化合物を47.2 mg (100%) 得た。

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s)、1.49 (9H, s)、4.65 (2H, s)、4.68 (2H, s)、6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz)、7.55 (1H, d, J = 2.0 Hz)、7.74 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz)

EIMS (m/z) : 382 (M⁺)

参考例 1.1
ジ-1-ブチル [[4-(N-メチルアミノ)アセチル-0-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

a) アドレナロン塩酸塩 (21.8 g) をDMF (2.00 ml) に溶かし、これに氷冷下クロロギ酸ベンジル (2.0 ml) とビリジン (2.2 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。更に氷冷下クロロギ酸ベンジル (1.0 ml) とビリジン (1.1 ml) を加え、室温で2日間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノール (2.00 ml) に溶かし、氷冷下1N水酸化ナトリウム (3.00 ml) と5N水酸化ナトリウム (2.0 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。メタノールを留去し、残留物をエーテルで洗浄した後、水を加え、氷冷下5N

塩酸でpHを2.5とした。生じた沈澱を滤取し、水、エーテルで洗浄した後、乾燥して、N-ベンジルオキシカルボニルアドレナロンを17.9 g (56.8%) 得た。

^1H -NMR (DMSO-D₆) δ : 3.90 and 3.96 (3H, s が2組)、4.65 and 4.69 (2H, s が2組)、5.02 and 5.10, s が2組)、6.81 (1H, brs)、7.16~7.45 (7H, m)

EIMS (m/z) : 315 (M⁺)

b) 上記 a) の化合物 (1.23 g) をDMF (1.5 ml) に溶かし、プロモ酢酸t-ブチル (1.3 ml) と炭酸カリウム (2.2 g) を加え、60°Cで3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 7:1) にて精製して、ジ-1-ブチル [[4-(N-ベンジルオキシカルボニル-0-メチルアミノ)アセチル-0-フェニレン] ジオキシ] ジアセテートを2.08 g (98%) 得た。

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s)、1.48 (9H, s)、3.00 and 3.01 (3H, s が2組)、4.64 (2H, s)、4.68 (2H, s)、5.10 and 5.18 (2H, s) が2組)、

6. 7. 8 and 6. 8. 1 (1 H, d が 2 組, J = 8, 6 Hz)、7. 2. 3 ~ 7. 4. 1 (5 H, m)、7. 4. 4 and 7. 4. 8 (1 H, d が 2 組, J = 1, 9 Hz)、7. 4. 9 and 7. 5. 7 (1 H, dd が 2 組, J = 1, 9, 8, 6 Hz)

c) 上記 b) の化合物 (4 g) をメタノール (50 ml) に溶かし、1 N 塩酸 (7. 5 ml) と 5 % パラジウム-炭素 (400 mg) を加え、常温、常圧下 3 時間接触還元を行った。反応液をろ過し、濾液を濃縮した後、水を加え、凍結乾燥し、標記化合物を塩酸塩として 3. 3 g (100 %) 得た。

¹H - N M R (C D₃OD) δ : 1. 4. 9 (1. 8 H)、2. 8. 0 (3 H, s)、4. 6. 5 (2, m)、4. 7. 5 (2 H, s)、4. 8. 6 (2 H, s)、7. 0. 4 (1 H, d, J = 8, 5 Hz)、7. 5. 8 (1 H, d, J = 2, 1 Hz)、7. 6. 9 (1 H, dd, J = 2, 1, 8, 5 Hz)

参考例 1.2

ジフェニルメチル 3-(4-アミノニアセチル) フェニルプロピオネート

a) 3-(4-クロロアセチル) フェニルプロピオ酸 (3 g) をメタノール (20 ml) に溶かし、ジフェニルジアゾメタン (2. 57 g) を加え、16 時間室温で攪拌した。反応液をろ過し、濾液を濃縮後シリカゲルカラムクロマ

トグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) にて精製し、ジフェニルメチル 3-(4-クロロアセチル) フェニルプロピオネートを 4 g (76. 9 %) 得た。
¹H - N M R (C D C I₃) δ : 2. 7. 7 (2 H, t, J = 7, 7 Hz)、3. 0. 4 (2 H, t, J = 7, 7 Hz)、4. 6. 5 (2 H, s)、6. 8. 7 (1 H, s)、7. 2. 4 ~ 7. 3. 5 (1. 2 H, m)、7. 8. 1 (2 H, d, J = 8, 2 Hz)

b) 上記 a) の化合物 (3. 55 g) を DMF (10 ml) に溶かし、アジ化ナトリウム (1. 17 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) にて精製し、ジフェニルメチル 3-(4-アジドアセチル) フェニルプロピオネートを 3. 3 g (83. 9 %) 得た。
¹H - N M R (C D C I₃) δ : 2. 2. 8 (2 H, t, J = 7, 4 Hz)、3. 0. 5 (2 H, t, J = 7, 4 Hz)、4. 5. 1 (2 H, s)、6. 8. 7 (1 H, s)、7. 2. 5 ~ 7. 3. 1 (1. 2 H, m)、7. 7. 7 (2 H, d, J = 8, 5 Hz)

c) 上記 b) の化合物 (1 g) をメタノール (20 ml) に溶かし、1 N 塩酸 (3 ml) と 10 % バラジウム-炭素 (50 mg) を加え、室温、常圧下 3 時間接触

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

還元を行った。反応液をろ過し、濾液を濃縮した後、水に溶かし凍結乾燥を行って、標記化合物を塩酸塩として 1.8 g (97.4%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2. 84 (2 H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$)、3. 06 (2 H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$)、4. 53 (2 H, s)、6. 80 (1 H, s)、7. 24 ~ 7.31 (10 H, m)、7. 38 (2 H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$)、7. 88 (2 H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$)

参考例 1.3

2-(2-アミノ-1-ヒドロキシ)エチル-5-(t-ブトキシカルボニルメチル)オキシビリジン

a) 5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルビリジン (5.0 g) の DMF (10 ml) 溶液を、水素化ナトリウム (60% 純度、 1.6 g) の DMF (10 ml) 濁液に氷冷下滴下した。10分後に室温に昇温し、15分間攪拌した。これに、プロモ酢酸t-ブチル (6 ml) を氷冷下加え、氷冷下で10分間、室温で45分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾液を留去した。残留物をシリカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール = $50:1$) にて精製し、5-(t-ブトキシカルボニルメチル)オキシ-2-ヒドロキシメチルビリジンを

8.16 g (85%) 得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 50 (9 H, s)、3. 35 ~ 3. 45 (1 H, br s)、4. 56 (2 H, s)、4. 70 (2 H, s)、7. 19 (1 H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$)、7. 23 (1 H, dd, $J = 2.8\text{ Hz}$)、8. 25 (1 H, d, $J = 2.8\text{ Hz}$)
EIMS (m/z) : 239 (M^+)

b) 上記a) の化合物 (10.5 g) をジクロロメタン (250 ml) に溶かし、氷冷下に二酸化マンガン (19 g) を加えた。室温下で攪拌を5時間行い、その間 $1 \sim 1.5$ 時間に 10 g の二酸化マンガンを加えた。セライトを用いて反応液をろ過し、濾液を濃縮して、 $5-(t\text{-ブトキシカルボニルメチル})\text{オキシ}-2\text{-ホルミルビリジン} = 8.95\text{ g}$ (86%) 得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 50 (9 H, s)、4. 66 (2 H, s)、4. 70 (2 H, s)、7. 28 (1 H, dd, $J = 2.7, 8.6\text{ Hz}$)、7. 97 (1 H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$)、8. 45 (1 H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$)、10. 0 (1 H, s)
EIMS (m/z) : 237 (M^+)

c) 上記b) の化合物 (6.2 g) を THF (200 ml) に溶かし、 -40°C に冷却し、メチルマグネシウムブロマイド (1.02 M THF 溶液、 27 ml) を滴下した。30分後に水を加え、酢酸エチルで

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヨードヘキサン＝1 : 1）にて精製し、5-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)オキシ-2-(1-ヒドロキシ)エチルビリジンを5.2 g (79%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (3H, d, J = 6.5 Hz)、1.50 (9H, s)、3.91 (1H, d, J = 4.6 Hz)、4.56 (2H, s)、4.86 (1H, d, q, J = 4.6, 6.5 Hz)、7.22~7.23 (2H, m)、8.22 (1H, t, J = 1.5 Hz)

EIMS (m/z) : 253 (M⁺)
d) 上記c) の化合物 (3.31 g) を上記b) と同様に処理し、2-アセチル-5-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)オキシビリジンを3.33 g (100%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (9H, s)、2.68 (3H, s)、4.63 (2H, s)、7.23 (1H, dd, J = 3.1, 8.6 Hz)、8.04 (1H, d, J = 8.6 Hz)、8.34 (1H, d, J = 3.1 Hz)

EIMS (m/z) : 251 (M⁺)
e) 上記d) の化合物 (4.68 mg) をジクロロエ

タノン (10 ml) に溶かし、トリエチルアミン

(0.65 ml) を加え、氷冷下にトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.4 ml) を滴下し、30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をエーテル抽出した。エーテルを留去し、残留物をTHF (10 ml) に溶かし、氷冷下N-ブロモサクシンimid (3.53 mg) を加え、30分間攪拌した。エーテルで希釈した後、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物にヘキサンを加え、結晶を濾取し、2-ブロモアセチル-5-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)オキシビリジンを4.51 mg (73%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (9H, s)、4.56 (2H, s)、4.81 (2H, s)、7.25 (1H, dd, J = 2.8, 8.6 Hz)、8.10 (1H, d, J = 8.6 Hz)、8.34 (1H, d, J = 2.8 Hz)

EIMS (m/z) : 329, 331 (M⁺)
f) 上記e) の化合物 (4.27 mg) のDMF

(10 ml) 溶液にアジ化ナトリウム (9.5 mg) を加え、1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン：酢酸エチル = 30 : 1) にて精製

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

し、2-アジドアセチル-5-(t-ブトキシカルボニルメチル)オキシビリジンを297mg(79%)得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.50(9H,s)、4.64(2H,s)、4.81(2H,s)、7.26(1H,d,d,J=2.8,8.6Hz)、8.08(1H,d,J=8.6Hz)、8.31(1H,d,J=2.8Hz)

SIMS(m/z): 293(M⁺+1)

g) 上記f)の化合物(16mg)をエタノール(4ml)に溶かし、1N塩酸(0.52ml)と10%パラジウム-炭素(2.2mg)とを加え、室温、常圧下で1時間接触還元を行った。セライドを用いて反応をろ過し、濁液を濃縮して標記化合物を塩酸塩として72mg(100%)得た。

¹H-NMR(D₂O) δ: 1.52(9H,s)、3.31(1H,d,d,J=9.0,13.1Hz)、3.55(1H,d,d,J=3.3,13.1Hz)、4.94(2H,s)、5.40(1H,d,d,J=3.3,9.0Hz)、7.97(1H,d,J=9.0Hz)、8.11(1H,d,d,J=2.8,9.0Hz)、8.50(1H,d,J=2.8Hz)

SIMS(m/z): 269(M⁺+1)

参考例 1.4

エチル 4-(2-アミノエチル)フェノキシアセテート

a) チラミン(5g)をDMF(50ml)に溶かし、トリエチルアルミン(5ml)とジ-t-ブチルジカーボネート(8.4ml)とを加え、氷冷下～室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)にて精製し、N-t-ブトキシカルボニルチラミンを8.5g(99%)得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.44(9H,s)、2.70(2H,b,r,s)、3.32(2H,b,r,s)、6.79(2H,d,J=8.5Hz)、7.00(2H,d,J=8.5Hz)

FIDMS(m/z): 237(M⁺)

b) 上記a)の化合物(2g)をDMF(20ml)に溶かし、プロモ酢酸エチル(0.98ml)と炭酸カリウム(1.4g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)にて精製し、エチル [4-(2-t-ブ

トキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシアセテートを2.5g(90%)得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 1.30(3H, t, J = 6.9 Hz)、1.43(9H, s)、2.73(2H, t, J = 6.9 Hz)、3.33(2H, t, J = 6.9 Hz)、4.28(2H, q, J = 6.9 Hz)、6.85(2H, d, J = 8.6 Hz)、7.11(2H, d, J = 8.6 Hz)
 EIMS (m/z) : 323(M⁺)

c) 上記b)の化合物(2g)をアニソール(3mL)に溶かし、トリフルオロ酢酸(3mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残留物をn-ヘキサンで洗浄した後、水に溶解し、凍結乾燥を行って、標記化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 1.30(3H, t, J = 7.2 Hz)、2.69(2H, t, J = 6.9 Hz)、2.93(2H, t, J = 6.9 Hz)、4.28(2H, q, J = 7.2 Hz)、4.60(2H, s)、6.85(2H, d, J = 8.6 Hz)、7.11(2H, d, J = 8.6 Hz)

参考例15

t-ブチル 4-(アミノアセチル)フェノキシアセ

a) パーアセチルフェノール(10g)をDMF(50mL)に溶かし、炭酸カリウム(12.2g)とブロモ酢酸t-ブチル(16.2mL)とを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた結晶をn-ヘキサンで洗浄して、t-ブチル4-アセチルフェノキシアセテートを17.7g(96%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 1.49(9H, s)、2.56(3H, s)、4.58(2H, s)、6.93(2H, d, J = 9.2 Hz)、7.94(2H, d, J = 9.2 Hz)

EIMS(m/z) : 250(M⁺)

b) 上記a)の化合物(500mg)を1,2-ジクロロエタン(5mL)に溶かし、トリエチルアミン(0.68mL)を加え、更に氷冷下トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(0.44mL)を加えた。室温で1時間攪拌し、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(0.1mL)を追加し、更に30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をエーテルでデカントーションして抽出した。エーテルを留去し、得られた残渣をTHF(5mL)に溶かし、水冷下にN-ブロモサクシンイミド(374mg)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水、

飽和重曹水、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、t-ブチル 4-ブロモアセチルフニノキシアセテートを 6.50 mg (95%) 得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s)、4.40 (2H, s)、4.60 (2H, s)、6.95 (2H, d, J = 9.0 Hz)、7.97 (2H, d, J = 9.0 Hz)

EIMS (m/z) : 330 (M⁺)

c) 上記 b) の化合物 (6.60 mg) を DMF (6 mL) に溶かし、アジ化ナトリウム (1.56 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、t-ブチル 4-アジドアセチルフニノキシアセテートを 5.37 mg (92%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s)、4.51 (2H, s)、4.59 (2H, s)、6.95 (2H, d, J = 8.9 Hz)、7.89 (2H, d, J = 8.9 Hz)

d) 上記 c) の化合物 (5.37 mg) をエタノール (8 mL) に溶かし、1N 塩酸 (2.2 mL) と 10% パラジウム-炭素 (5.0 mg) とを加え、室温、常圧下で 1.5 時間接触還元を行った。反応液をセライトを用

いてろ過後、滤液を濃縮した。残留物を水にとかし、エーテルで洗浄し、凍結乾燥を行って標記化合物を塩酸塩として得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.48 (9H, s)、4.52 (2H, s)、4.72 (2H, s)、7.05 (2H, d, J = 8.9 Hz)、8.01 (2H, d, J = 8.9 Hz)

FIDMS (m/z) : 265 (M⁺)

参考例 16

ジ- t - ブチル [[5 - (アミノニアセチル) - m - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

参考例 15 と同様の方法により、3'，5' -ジヒドロキシアセトフェノンから合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.51 (18H, s)、4.56 (2H, s)、4.59 (2H, s)、4.68 (2H, s)、6.62 (1H, s)、6.84 (2H, s)

EIMS (m/z) : 395 (M⁺)

参考例 17

t - ブチル 3 - (アミノニアセチル) フェノキシアセテート

参考例 15 と同様の方法により、m-アセチルフェノールから合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.49 (9H, s)、

4. 5 7 (2 H, s) 、 4. 6 8 (2 H, s) 、
 7. 2 7 (1 H, m) 、 7. 4 8 ~ 7. 5 4 (2 H,
 m) 、 7. 6 5 (1 H, m)

参考例 1.8

ジ - t - プチル [[4 - (アミノアセチル) - m -

フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

参考例 1.5 と同様の方法により、2' , 4' - ジヒドロキシアセトフェノンから合成した。

¹H - N M R (C D₃OD). δ : 1. 5 7 (9 H, s) 、
 1. 5 9 (9 H, s) 、 4. 6 3 (2 H, s) 、
 4. 7 8 (2 H, s) 、 4. 8 8 (2 H, s) 、
 6. 6 9 (1 H, s) 、 6. 7 5 (1 H, d , J =
 8. 8 Hz) 、 8. 0 8 (1 H, d , J = 8. 8 Hz)

参考例 1.9

t - プチル [4 - (アミノアセチル) - 2 - メトキシ] フェノキシアセテート

a) 4 - クロロアセチルカルボコール (2.5 g) を
 D M F (2 0 0 m l) に溶かし、アジ化ナトリウム
 (1 0 . 5 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液
 を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウム
 で乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体を n - ベ
 キサン : エーテル (5 : 1) の溶液で洗浄し、4 - アジ
 ドアセチルカルボコールを 2.3 . 2 g (90 %) 得た。
¹H - N M R (C D₃OD). δ : 4. 5 9 (2 H, s) 、

6. 8 4 (1 H, d , J = 8. 3 Hz) 、 7. 3 9 (2
 H, m)

E I M S (m/z) : 1 9 3 (M⁺)

b) 上記 a) 得られた化合物 (1 g) をアセトン
 (1 0 m l) に溶かし、ブロモ酢酸 t - ブチル
 (0. 7 6 m l) と炭酸カリウム (7 1 6 m g) を加
 え、室温で 1. 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで
 希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、
 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィー (クロロホルム : メタノール = 5 0 : 1) にて
 精製し、t - ブチル 4 - アジドアセチル - 3 - ヒドロ
 キシフェノキシアセテートを 3 1 8 m g (20 %) 得た。
¹H - N M R (C D C l₃) δ : 1. 5 0 (9 H, s) 、
 4. 4 9 (2 H, s) 、 4. 6 1 (2 H, s) 、
 6. 8 9 (1 H, d , J = 8. 2 Hz) 、 7. 4 5 (1
 H, d d , J = 2. 1 , 8. 2 Hz) 、 7. 4 9 (1 H,
 d , J = 2. 1 Hz)

c) 上記 b) の化合物 (5 0 0 m g) をアセトン
 (5 m l) に溶かし、炭酸カリウム (3 4 0 m g) とヨ
 ヨウ化メチル (0. 5 m l) を加え、室温で 1 時間、更に
 ヨウ化メチル (0. 5 m l) を加え、5 0 °C で 1 時間攪
 担した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫
 酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム :

酢酸エチル = 5.0 : 1) にて精製し t - ブチル 4 - アジドアセチル - 3 - メトキシフェノキシアセテートを得た。
 $4.00\text{ m}\delta$ (7.6%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 47 (9 H, s)、
 3. 95 (3 H, s)、4. 51 (2 H, s)、
 4. 67 (2 H, s)、6. 77 (1 H, d, J = 8. 5 Hz)、7. 42 (1 H, dd, J = 2. 0, 8. 5 Hz)、7. 54 (1 H, d, J = 2. 0 Hz)
 $\text{EIMS}(\text{m/z})$: 321 (M⁺)

d) 参考例 15d) の方法に従い、標記化合物を塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ : 1. 48 (9 H, s)、
 3. 93 (3 H, s)、4. 54 (2 H, s)、
 4. 74 (2 H, s)、6. 97 (1 H, d, J = 8. 6 Hz)、7. 60 (1 H, d, J = 1. 9 Hz)、
 7. 64 (1 H, dd, J = 1. 9, 8. 6 Hz)
 $\text{EIMS}(\text{m/z})$: 295 (M⁺)

参考例 2.0
 ジエチル [[4 - (2 - アミノエチル) - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

参考例 1.4 と同様の方法により、トリフルオロ酢酸塩として標記化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 29 (6 H, m)、
 2. 90 (2 H, m)、3. 21 (2 H, m)、

4. 25 (4 H, m)、4. 63 (2 H, s)、
 4. 64 (2 H, s)、6. 79 (3 H, m)、
 7. 95 (2 H, brs)

参考例 2.1
 ジエチル [[4 - (アミノアセチル) - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

a) 参考例 1.9a) で得られた化合物 (1.3 g) のアセトン (10.0 ml) 溶液を、プロモ酢酸エチル (15.7 ml) 及び炭酸カリウム (1.9. 5 g) のアセトン (10.0 ml) 溶液に加え、室温で 12 時間攪拌した。不溶物をろ去し、濾液を留去した。得られた結晶を濾取し、エーテルで洗浄し、乾燥して、ジエチル [[4 - (アミドアセチル) - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテートを 1.1. 1 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 29 (3 H, t, J = 7 Hz)、1. 31 (3 H, t, J = 7 Hz)、4. 27 (2 H, d, J = 7 Hz)、4. 28 (2 H, q, J = 7 Hz)、4. 49 (2 H, s)、4. 77 (2 H, s)、4. 80 (2 H, s)、6. 86 (1 H, d, J = 8 Hz)、7. 49 (1 H, d, J = 8 Hz)、7. 51 (1 H, s)

b) 前記 a) の化合物 (1 g) をエタノール (4.5 ml) に溶かし、1 N 塩酸 (4. 9 ml) と 5 % パラジウム - 炭素 (9.0 ml) とを加え、室温、常圧下に接触還

元を1時間行つた。セライトを用いて触媒をろ去し、溶媒を留去した。析出した結晶をろ取し、エーテルで洗浄後、乾燥して標記化合物を塩酸塩として得た。

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ : 1.3
1 (6H, t, J = 7 Hz)、4.27 (2H, q, J = 7 Hz)、4.28 (2H, q, J = 7 Hz)、4.47 (2H, brs)、4.79 (2H, s)、4.82 (2H, s)、6.90 (1H, d, J = 8 Hz)、7.55 (1H, s)、7.63 (1H, d, J = 8 Hz)

実施例 1.8

[[4 - [[(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸

・トリフルオロ酢酸塩

a) 参考例1の化合物(3.0g)をDMF(20mL)に溶かし、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェイト(7.0g)とN-メチルモルホリン(2.3mL)とを加え、室温にて1時間攪拌した。次に、参考例9の化合物(4.6g)を加え、1晩室温にて攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーにて精製し、酢酸エチル；n-ヘキサン(1:1)溶出部より、ジ-*t*-ブチル[[[4 - [[(5 - *t*-ブチルオキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ]ジアセテート(3.56g, 50.9%)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48~1.58 (2.7H)、2.87 (2H, brs)、3.73 (2H, brs)、4.49 (2H, s)、4.67 (2H, s)、4.70 (2H, s)、4.84 (2H, d, J = 4.1Hz)、6.85 (1H, d, 8.7Hz)、7.08 (1H, brs)、7.33 (1H, s)、7.50 (1H, d, J = 1.9Hz)、7.63 (1H, d, J = 1.9Hz)
b) 上記化合物(3.56g)にアニソール(5mL)とトリフルオロ酢酸(2.0mL)とを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、標記化合物(2.95g, 97.3%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 3.08 (2H, m)、3.37~3.61 (2H, m)、4.24 (2H, s)、4.70 (2H, m)、4.79 (2H, s)、4.85 (2H, s)、7.02 (1H, d, J = 8.8Hz)、7.42 (1H, d, J = 1.8Hz)、7.

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

6.0 (1 H, s)、7.70 (1 H, d d, J = 1.8,
8.8 Hz)、8.82 (1 H, b r s)、9.09
(1 H, b r s)

実施例 1.8 同様の方法で実施例 1.9 ~ 3.8 の化合物を

合成した。

実施例 1.9

[[4 - [[(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエ
ノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] -
N - メチルアミノ] アセチル] - 0 - フェニレン] ジオ
キシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 1.1 の化合物より合成した。

a) ジ - t - プチル [[4 - [[(5 - t - プチ
ルオキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチ
エノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル]
- N - メチルアミノ] アセチル] - 0 - フェニレン] ジ
オキシ] ジアセテート
 ^1H - NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (27 H)、
2.83 (2 H, b r s)、3.31 (3 H, b r s)、
3.71 (2 H, b r s)、4.46 (2 H, b r s)、
4.68 (2 H, s)、4.82 (2 H, b r s)、4.
90 (2 H, s)、6.82 ~ 7.50 (4 H, m)

b) 標記化合物

^1H - NMR (CDMSO - d₆) δ : 3.07 (2 H,
b r s)、3.33 (3 H, b r s)、3.45 (2 H,

b r s)、4.22 (2 H, b r s)、4.78 (2 H,
s)、4.85 (2 H, s)、4.95 (2 H, b r s)
、7.01 ~ 7.66 (4 H, m)

実施例 2.0

3 - [4 - [[(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエ
ノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] A
ミノアセチル] フェニル] プロピオン酸・トリフルオロ
酢酸 塩

参考例 1 および 1.2 の化合物より合成した。

a) ジフェニルメチル 3 - [4 - [[(5 - t - プ
チルオキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチ
エノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] カルボニル]
アミノアセチル] フェニル] プロピオネット
 ^1H - NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (9 H, s)
、2.79 (2 H, t, J = 7.5 Hz)、2.88
(2 H, s)、3.06 (2 H, t, J = 7.5 Hz)、
3.74 (2 H, b r s)、4.51 (2 H, b r s)、
4.87 (2 H, d, J = 4.2 Hz)、6.87 (1
H, s)、7.03 (1 H, b r s)、7.28 ~ 7.
34 (10 H, m)、7.87 (1 H, d, J = 8.3
Hz)

F D M S (m/z) : 638 (M⁺)

b) 標記化合物

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 2.65 (2H, t, J = 7.4 Hz)、3.00 (2H, t, J = 7.4 Hz)、3.20 (2H, t, J = 6.2 Hz)、3.7 (2H, t, J = 6.2 Hz)、4.32 (2H, s)、4.32 (2H, s)、4.87 (2H, s)、7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz)、7.97 (2H, d, J = 8.5 Hz)

FIDMS (m/z) : 372 (M⁺)実施例2.1

2-[1-ヒドロキシ-2-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]エチル]ピリジン-5-イルオキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例1および1.3の化合物より合成した。

a) t-ブチル 2-[2-[(5-t-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]ピリジン-5-イルオキシアセテート

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s)、1.49 (9H, s)、2.84 (2H, brs)、3.57 (1H, m)、3.60 (1H, ddd, J = 2.8, 6.4, 13.8 Hz)、3.71 (2H, brs)、4.46 (2H, s)、4.56 (2H, s)、4.60~4.80 (1H, brs)、4.90 (1H

b) 標記化合物

¹H-NMR (D₂O) δ : 3.20 (2H, t, J = 6.2 Hz)、3.59 (2H, t, J = 5.1, 1.14, 3.82 (1H, ABq, J = 5.1, 1.14, 4.4 Hz)、4.32 (2H, s)、4.97 (2H, s)、5.34 (1H, t, J = 5.1 Hz)、7.42 (1H, s)、8.01 (1H, d, J = 9.0 Hz)、8.16 (1H, d, J = 2.8 Hz)、8.44 (1H, d, J = 2.8 Hz)

実施例2.2

SIMS (m/z) : 378 (M⁺+1)
4-[[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]フェノキシ酢酸塩

参考例1および1.5の化合物より合成した。

a) t-ブチル 4-[[(5-t-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]フェノキシ酢酸塩

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 1. 49 (9 H, s)
 、 2. 87 (2 H, brs) 、 3. 73 (2 H, brs)
 、 4. 50 (2 H, s) 、 4. 61 (2 H, s) 、 4.
 85 (2 H, d, J = 3. 9 Hz) 、 6. 98 (2 H,
 d, J = 8. 2 Hz) 、 7. 05 (1 H, brs) 、 7.
 33 (1 H, s) 、 8. 00 (2 H, d, J = 8. 2 H
 z) EIMS (m/z) : 530 (M⁺)

b) 標記化合物

^1H - NMR (CD₃OD) δ : 3. 21 (2 H, t,
 J = 6. 2 Hz) 、 3. 57 (2 H, t, J = 6. 2 H
 z) 、 4. 32 (2 H, s) 、 4. 78 (2 H, s) 、
 4. 81 (2 H, s) 、 7. 06 (2 H, d, J = 9.
 0 Hz) 、 7. 5 (1 H, s) 、 8. 03 (1 H, d,
 J = 9. 0 Hz)

F DMS (m/z) : 375 (M⁺ + 1)

実施例 2 3

[15 - [[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ
 / [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル]]
 ミノ] アセチル] - m - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸
 • トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 16 の化合物より合成了。

a) ジ - t - プチル [[5 - [[(5 - t - プト
 キシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ
 [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミ

ノ] アセチル] - m - フェニレン] ジオキシ] ジアセテ

- ト
 ^1H - NMR (CDCl₃) δ : 1. 50 (9 H, s)
 、 1. 51 (18 H) 、 2. 87 (2 H, brss) 、 3.
 74 (2 H, brs) 、 4. 50 (2 H, brs) 、 4.
 55 (4 H, s) 、 4. 84 (2 H, d, J = 4. 4 H
 z) 、 6. 76 (1 H, t, J = 2. 2 Hz) 、 6. 9
 4 (1 H, brs) 、 7. 14 (1 H, d, J = 2. 2
 Hz) 、 7. 33 (1 H, s)

b) 標記化合物

^1H - NMR (CD₃OD) δ : 3. 20 (2 H, t,
 J = 6. 4 Hz) 、 3. 57 (2 H, t, J = 6. 4 H
 z) 、 4. 32 (2 H, s) 、 4. 74 (4 H, s) 、
 4. 80 (2 H, s) 、 6. 84 (1 H, t, J = 2.
 2 Hz) 、 7. 2 (2 H, d, J = 2. 2 Hz) 、 7.
 54 (1 H, s)

F DMS (m/z) : 449 (M⁺ + 1)

実施例 2 4

3 - [[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ
 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセ
 チル] フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 17 の化合物より合成了。

a) ジ - t - プチル [[5 - [[(5 - t - プト
 キシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ
 [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミ

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

c] ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]

フェノキシアセテート

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta: 1.50(9\text{H},\text{s})$
、1.51(9H,s)、2.88(2H,s)、3.

7.4(2H,s)、4.50(2H,s)、4.59

(2H,s)、4.89(2H,d,J=4.4Hz)、

6.99(1H,brs)、7.20(1H,dd,J

=2.6,8.1Hz)、7.44(1H,t,J=8.

1H)、7.50(1H,m)、7.63(1H,d,

J=7.5Hz)

b) 標記化合物

 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta: 3.22(2H,b$

rs)、3.58(2H,brs)、4.32(2H,

brs)、4.75(2H,s)、4.84(2H,s)

、7.25(1H,d,J=8.0Hz)、7.48

(1H,t,J=8.0Hz)、7.56(2H,m)、

7.68(1H,d,J=7.4Hz)

F D M S (m/z) : 375(M⁺+1)

実施例 2 5

 $\frac{[4 - [[(4, 5, 6, 7 - \text{テトラヒドロチエノノ]アセチル] - m - \text{フェニレン}] \text{ジオキシ]}}{[3, 2 - c] \text{ピリジン-2-イル)カルボニル]}\cdot$ $\cdot \text{トリフルオロ酢酸塩}$

参考例 1 および 1 8 の化合物より合成了。

a) ジ- α -ブチル-[4-[(5-t-butyl-
キシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ
[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アセチ
ル]アセチル]-m-フェニレン]ジオキシ]ジアセテ
ト $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta: 1.49(9H,s)$
、1.50(9H,s)、2.85(2H,brs)、
3.72(2H,brs)、4.48(2H,brs)、
4.55(2H,s)、4.67(2H,s)、4.8
7(2H,d,J=4.6Hz)、6.40(1H,d,
J=2.1Hz)、6.52(1H,dd,J=2.1,
8.9Hz)、7.30(1H,s)、7.99(1H,
d,J=8.9Hz)

b) 標記化合物

 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta: 3.19(2H,b$
rs)、3.57(2H,brs)、4.31(2H,
brs)、4.76(2H,s)、4.83(2H,s)
、6.64(2H,m)、7.52(1H,s)、7.
88(1H,d,J=8.6Hz)F D M S (m/z) : 449(M⁺+1)

実施例 2 6

 $\frac{4 - [[(4, 5, 6, 7 - \text{テトラヒドロチエノノ]アミノ]アセチル] - m - \text{フェニレン}] \text{ジオキシ]}}{[2 - c] \text{ピリジン-2-イル)カルボニル]}\cdot$
 $\cdot \text{トリフルオロ酢酸塩}$

塩

参考例 1 および 19 の化合物より合成した。

- a) t - ブチル - [[(5 - t - プロピオキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - 1 ル) カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩
- 3 - メトキシフェノキシアセテート
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 48 (9 H, s)
 1. 50 (9 H, s) 、 2. 89 (2 H, brs) 、
 3. 74 (2 H, brs) 、 3. 97 (3 H, s) 、 4.
 50 (2 H, brs) 、 4. 68 (2 H, s) 、 4. 8
 6 (2 H, d, J = 4. 2 Hz) 、 6. 81 (1 H, d,
 J = 8. 3 Hz) 、 7. 04 (1 H, brs) 、 7. 3
 4 (1 H, s) 、 7. 56 (1 H, d, J = 2. 0 Hz)
 、 7. 61 (1 H, dd, J = 2. 0, 8. 3 Hz)
 $\text{FDM斯} (\text{m/z})$: 560 (M⁺)
- b) 標記化合物
 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ : 3. 20 (2 H, t,
 J = 5. 9 Hz) 、 3. 57 (2 H, t, J = 5. 9 H
 z) 、 3. 92 (3 H, s) 、 4. 31 (2 H, brs)
 、 4. 80 (2 H, s) 、 4. 82 (2 H, s) 、 6.
 99 (1 H, d, J = 8. 5 Hz) 、 7. 54 (1 H,
 s) 、 7. 60 (1 H, d, J = 1. 8 Hz) 、 7. 6
 8 (1 H, dd, J = 1. 8, 8. 5 Hz)
 $\text{FDM斯} (\text{m/z})$: 405 (M⁺ + 1)

実施例 2 7

[[4 - [[(3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - 1 ル) カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 2 および 9 の化合物より合成した。

- a) ジ - t - ブチル [[(5 - t - プロピオキシカルボニル - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - 1 ル) カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 48 (9 H, s)
 1. 50 (9 H, s) 、 2. 42 (3 H, s) 、 2.
 84 (2 H, brs) 、 3. 72 (2 H, brs) 、 4.
 38 (2 H, brs) 、 4. 66 (3 H, s) 、 4. 7
 0 (2 H, s) 、 4. 84 (2 H, d, J = 4. 2 Hz)
 、 6. 85 (1 H, d, J = 8. 3 Hz) 、 6. 90
 (1 H, brs) 、 7. 51 (1 H, d, J = 2. 0 H
 z) 、 7. 63 (1 H, dd, J = 2. 0, 8. 3 Hz)
 $\text{SIM斯} (\text{m/z})$: 675 (M⁺ + 1)
- b) 標記化合物
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d₆) δ : 2. 32 (3 H,
 s) 、 3. 04 (2 H, brs) 、 3. 43 (2 H, b
 rs) 、 4. 14 (2 H, s) 、 4. 67 (2 H, d,
 s)

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

$J = 3, 9 \text{ Hz}$) 、 4, 8 0 (2 H, s) 、 4, 8 5
 (2 H, s) 、 7, 0 1 (1 H, d, J = 8, 5 Hz) 、
 7, 4 3 (1 H, d, J = 1, 8 Hz) 、 7, 7 0 (1
 H, d d, J = 1, 8, 5 Hz)
 S I M S (m/z) : 4 6 3 (M⁺ + 1)

実施例 2.8

$\frac{[[4 - [[(3 - \text{ベンジル} - 4, 5, 6, 7 - \text{テ} \\ \text{トラヒドロチエノ} [3, 2 - c] \text{ビリジン} - 2 - \text{イル}) \\ \text{カルボニル}] \text{アミノ}] \text{アセチル}] - o - \text{フェニレン}] \text{ジ} \\ \text{オキシ}] \text{ジ酢酸} \cdot \text{トリフルオロ酢酸塩}}$

参考例 3 および 9 の化合物より合成した。

a) ジ - t - ブチル [[4 - [[(3 - ベンジル
 - 5 - t - プトキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テト
 ラヒドロチエノ [3, 2 - c] ビリジン - 2 - イル) カ
 ルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオ
 キシ] ジアセテート

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1, 4 8 (9 H, s)
 、 1, 5 0 (9 H, s) 、 2, 8 4 (2 H, b r s) 、
 3, 8 3 (2 H, b r s) 、 4, 2 3 (2 H, s) 、 4,
 3 1 (2 H, s) 、 4, 6 5 (2 H, s) 、 4, 8 2
 (2 H, d, J = 4, 4 Hz) 、 6, 8 4 (1 H, d,
 J = 8, 5 Hz) 、 6, 8 8 (1 H, b r s) 、 7, 1
 7 ~ 7, 2 6 (5 H, m) 、 7, 4 9 (1 H, d, J =
 1, 8 Hz) 、 7, 6 0 (1 H, d d, J = 1, 8, 8,

 5 Hz)S I M S (m/z) : 7 5 1 (M⁺ + 1)

b) 標記化合物

¹H - NMR (DMSO - D₆) δ : 3, 0 1 (2 H,
 b r s) 、 3, 8 8 (2 H, b r s) 、 4, 2 5 (2 H,
 b r s) 、 4, 6 8 (2 H, d, J = 5, 4 Hz) 、 4,
 7 3 (2 H, s) 、 4, 7 6 (2 H, s) 、 4, 8 0
 (2 H, s) 、 7, 0 0 (1 H, d, J = 8, 5 Hz) 、
 7, 1 7 ~ 7, 2 9 (5 H, m) 、 7, 4 3 (1 H, s)
 、 7, 6 8 (1 H, d, J = 8, 5 Hz)
 S I M S (m/z) : 5 3 9 (M⁺ + 1)

実施例 2.9

〔 4 - [[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエ
 ノ [2, 3 - c] ビリジン - 2 - イル) カルボニル] ア
 ミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸
 ・トリフルオロ酢酸塩

参考例 4 および 9 の化合物より合成した。なお、本化

合物は実施例 1.3 と同一化合物である。

a) ジ - t - ブチル [[4 - [[(5 - t - ブト
 キシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ
 [3, 2 - c] ビリジン - 2 - イル) カルボニル] ア
 ミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1, 4 8 (9 H, s)
 、 1, 5 0 (9 H, s) 、 2, 8 4 (2 H, b r s) 、
 3, 8 3 (2 H, b r s) 、 4, 2 3 (2 H, s) 、 4,
 3 1 (2 H, s) 、 4, 6 5 (2 H, s) 、 4, 8 2
 (2 H, d, J = 4, 4 Hz) 、 6, 8 4 (1 H, d,
 J = 8, 5 Hz) 、 6, 8 8 (1 H, b r s) 、 7, 1
 7 ~ 7, 2 6 (5 H, m) 、 7, 4 9 (1 H, d, J =
 1, 8 Hz) 、 7, 6 0 (1 H, d d, J = 1, 8, 8,

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

、1. 4. 9 (9 H, s) 、1. 5. 0 (9 H, s) 、2.
 7. 2 (2 H, b r s) 、3. 6. 9 (2 H, b r s) 、4.
 6. 4 (2 H, b r s) 、4. 6. 7 (2 H, s) 、4. 7
 0 (2 H, s) 、4. 8. 4 (2 H, d, J = 4 Hz) 、
 6. 8. 5 (1 H, d, J = 9 Hz) 、6. 9. 7 ~ 7. 0
 2 (1 H, m) 、7. 3. 3 (1 H, s) 、7. 5. 1 (1
 H, d, J = 9 Hz) 、7. 6. 3 (1 H, d d, J = 2.
 9 Hz)
 F D M S (m/z) : 660 (M⁺)

b) 標記化合物

¹H - N M R (D M S O - D₆) δ : 2. 8. 1 (2 H,
 b r s) 、3. 2. 3 (2 H, b r s) 、4. 2. 5 (2 H,
 m) 、6. 9. 1 (1 H, d, J = 8 Hz) 、7. 4. 0
 (1 H, s) 、7. 5. 8 (1 H, s) 、7. 6. 2 (1 H,
 d, J = 8 Hz) 、8. 8. 3 (1 H, b r s), 他に 6
 H 分が溶媒のビーカーと重なる。

F D M S (m/z) : 449 (M⁺ + 1)

実施例 3.0

〔〔4 - 〔〔〔(5, 6, 7, 8 - テトラハイドロ -
4 H - チエノ [3, 2 - c] アゼビン - 2 - イル) カル
ボニル] アミノ] アセチル〕 - o - フェニレン] ジオキ
シ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 5 および 9 の化合物より合成了。

a) ジ - t - ブチル 〔〔4 - 〔〔〔(5 - t - ブト

キシカルボニル - 5, 6, 7, 8 - テトラハイドロ - 4
 H - チエノ [3, 2 - c] アゼビン - 2 - イル) カルボ
 ニル] アミノ] アセチル〕 - o - フェニレン] ジオキシ
 ジアセテート

¹H - N M R (C D C l₃ + C D₃ O D) δ : 1. 3
 7 ~ 1. 5. 5 (27 H) 、1. 8. 8 (2 H, s) 、2.
 7. 5 ~ 3. 1. 0 (3 H, m) 、3. 6. 4 ~ 3. 7. 9 (2
 H, m) 、4. 3. 2 ~ 4. 4. 3 (2 H, m) 、4. 6. 7
 (2 H, s) 、4. 6. 9 (2 H, s) 、4. 7. 8 ~ 4.
 8. 7 (2 H, m) 、6. 8. 9 (1 H, d, J = 8. 3 H
 z) 、7. 4. 0 ~ 7. 5. 0 (1 H, m) 、7. 5. 3 (1
 H, d, J = 1. 9 Hz) 、7. 6. 5 ~ 7. 7. 4 (1 H,
 m) 、7. 8. 6 (1 H, d, J = 8. 3 Hz)
 E I M S (m/z) : 674 (M⁺ - 1)

b) 標記化合物

¹H - N M R (D M S O - D₆) δ : 1. 8. 7 ~ 2.
 0. 2 (2 H, m) 、2. 9. 5 ~ 3. 1. 3 (2 H, m) 、
 3. 7. 0 ~ 3. 7. 6 (2 H, m) 、4. 2. 4 (2 H, s)
 、4. 5. 1 ~ 4. 8. 6 (6 H, m) 、6. 9. 8 (1 H,
 s) 、7. 4. 2 (1 H, s) 、7. 5. 1 ~ 7. 7. 6 (2
 H, m) 、8. 7. 5 (1 H, b r s)
 F D M S (m/z) : 463 (M⁺ + 1)

実施例 3.1

〔〔4 - 〔〔〔(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ -
4 H - チエノ [3, 2 - c] アゼビン - 2 - イル) カル

H - チエノ [2 , 3 - d] アゼビン - 2 - イル) カルボニル] . アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ]
ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 6 および 9 の化合物より合成了。

a) ジ - t - プチル [[4 - [[(5 - t - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - d] アゼビン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1. 47 ~ 1. 54 (27H) 、 2. 7. 9 ~ 3. 06 (4H, m) 、 3. 49 ~ 3. 70 (4H, m) 、 4. 67 (2H, s) 、 4. 70 (6H, s) 、 4. 84 (2H, d , H = 1. 0. 3Hz) 、 6. 85 (1H, d , J = 8. 4 Hz) 、 7. 30 (1H, s) 、 7. 50 (1H, d , J = 1. 9 Hz) 、 7. 63 (1H, dd , J = 1. 9, 8. 4 Hz) EIMS (m/z) : 463 (M⁺ - 1)

b) 標記化合物

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ : 2. 85 ~ 2. 39 (8H) 、 4. 57 ~ 4. 86 (6H, m) 、 6. 99 (1H, d , J = 8. 4 Hz) 、 7. 42 (1H, s) 、 7. 58 (1H, s) 、 7. 67 (1H, d , J = 8. 4 Hz) 、 8. 69 (1H, brs) FDM斯 (m/z) : 463 (M⁺ + 1)

実施例 3.2

[[4 - [N - [(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ビリジン - 2 - イル) カルボニル] メチル] カルバモイル] - o - フェニレン] ジオキシ]
ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 8 および 10 の化合物より合成了。

a) ジ - t - プチル [[4 - [N - (5 - t - ブチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ビリジン - 2 - イル) メチル] カルバモイル] - o - フエニレン] ジオキシ]
¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1. 48 (9H, s) 、 1. 49 (9H, s) 、 1. 50 (9H, s) 、 2. 92 (2H, brt) 、 3. 75 (2H, brt) 、 4. 53 (2H, s) 、 4. 66 (4H, s) 、 4. 80 (2H, d , H = 3. 9 Hz) 、 6. 85 (1H, d , J = 7. 8 Hz) 、 7. 06 (1H, t , H = 3. 9 Hz) 、 7. 43 (1H, s) 、 7. 56 (1H, s) 、 7. 42 (1H, dd , J = 2. 0, 7. 8 Hz)

FDM斯 (m/z) : 661 (M⁺ + 1)
b) 標記化合物

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ : 3. 10 (2H, t , J = 5. 3 Hz) 、 3. 43 (2H, t , J = 5. 3 Hz) 、 4. 23 (2H, s) 、 4. 60 (2H, d , J = 5. 3 Hz) 、 4. 73 (2H, s) 、 4. 77

(2 H , s) 、 6 . 9 7 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) 、
 7 . 4 0 (1 H , d , H = 1 . 9 H z) 、 7 . 9 2 (1
 H , s) 、 8 . 8 2 (1 H , t , H = 5 . 3 H z)

実施例 3.3

ジエチル [[4 - [[2 - [(4 , 5 , 6 , 7 - $\bar{\pi}$
 ドラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - 1 ル)
 カルボニル] アミノ] エチル] - o - フェニレン] ジオ
 キシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 2.0 の化合物より合成した。

a) ジエチル [[4 - [[2 - [(5 - t - プトキ
 シカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ
 [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - 1 ル) カルボニル] アミ
 ノ] エチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテ
 ト

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 1 . 2 8 (6 H , m)
 、 1 . 4 8 (9 H , s) 、 2 . 8 1 (4 H , m) 、 3 .
 5 8 (2 H , m) 、 3 . 7 0 (2 H , m) 、 4 . 2 2
 (4 H , m) 、 4 . 4 2 (2 H , s) 、 4 . 6 7 (2 H ,
 s) 、 4 . 6 8 (2 H , s) 、 6 . 7 5 ~ 7 . 1 7 (4
 H , m)

b) 標記化合物

^1H - NMR (CD₃OD) δ : 1 . 2 7 (3 H , t ,
 J = 7 . 0 H z) 、 1 . 2 8 (3 H , t , J = 7 . 0 H
 z) 、 2 . 8 1 (2 H , m) 、 3 . 1 7 (2 H , m) 、

3 . 5 4 (4 H , m) 、 4 . 2 2 (4 H , m) 、 4 . 2
 8 (4 H , s) 、 4 . 7 0 (2 H , s) 、 4 . 7 1 (2
 H , s) 、 6 . 8 2 (1 H , d , J = 3 . 6 , 8 . 3
 H z) 、 6 . 8 6 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) 、 6 .
 8 8 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) 、 7 . 3 8 (1 H ,
 s)

実施例 3.4

ジエチル [[4 - [[2 - c] ピリジン - 2 - 1 ル)
 ドラヒドロチエノ [3 , 2 - c] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ]
 ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 2.1 の化合物より合成した。

a) ジエチル [[4 - [[2 - [(5 - t - プトキ
 シカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ
 [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - 1 ル) カルボニル] アミ
 ノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキシ]
 ^1H - NMR (CDCl₃) δ : 1 . 2 8 ~ 1 . 3 2
 (6 H , m) 、 1 . 4 9 (9 H , s) 、 2 . 8 7 (2 H ,
 b r s) 、 3 . 7 3 (2 H , b r s) 、 4 . 2 5 ~ 4 .
 3 1 (4 H , m) 、 4 . 4 9 (2 H , b r s) 、 4 . 7
 8 (2 H , s) 、 4 . 8 1 (2 H , s) 、 4 . 8 4 (2

H , d , J = 4 H z) 、 6 . 8 9 (1 H , d , J = 8 H
 z) 、 6 . 9 8 ~ 7 . 0 3 (1 H , m) 、 7 . 3 2 (1
 H , m)

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

H, s)、7.55 (1 H, d, J = 2 Hz)、7.65 (1 H, d, J = 2 Hz, J = 2.8 Hz)、7.5 (1 H, dd, J = 2.8 Hz)、7.55 (1 H, d, J = 2 Hz)、7.65 (1 H, d, J = 2 Hz, J = 2.8 Hz)、7.60 4 (M⁺)

b) 標記化合物

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.29 (6 H, t, J = 7 Hz)、3.20 (2 H, t, J = 6 Hz)、3.58 (2 H, t, J = 6 Hz)、4.25 (2 H, q, J = 7 Hz)、4.26 (2 H, q, J = 7 Hz)、4.79 (2 H, s)、4.82 (4 H, s)、7.05 (1 H, d, J = 8 Hz)、7.53 (1 H, s)、7.60 (1 H, d, J = 2 Hz)、7.74 (1 H, dd, J = 2.8 Hz)

実施例 3.5

[4 - [N - [3 - (ビペリジン-4-イル)アミノ]アセチル] - 0 - フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

3 - (1 - テーブトキシカルボニルビペリジン-4 - イル)プロピオニン酸および参考例 9 の化合物より合成した。

a) ジ - t - プチル [[4 - [N - [3 - (1 - テーブトキシカルボニルビペリジン-4 - イル)プロピオニル]アミノ]アセチル] - 0 - フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 ~ 1.18

(2 H, m)、1.45 (9 H, s)、1.48 (9 H, s)、1.50 (9 H, s)、1.58 ~ 1.70 (5 H, m)、2.30 ~ 2.37 (2 H, m)、2.62 ~ 2.72 (2 H, m)、4.02 ~ 4.17 (2 H, m)、4.66 (2 H, s)、4.69 (4 H, s)、6.53 (1 H, brs)、6.83 (1 H, d, J = 9 Hz)、7.48 (1 H, s)、7.60 (1 H, d, J = 9 Hz)

F D M S (m/z) : 634 (M⁺)

b) 標記化合物

¹H-NMR (D₂O) δ : 1.32 ~ 1.44 (2 H, m)、1.53 ~ 1.67 (3 H, m)、1.88 ~ 1.98 (2 H, m)、2.90 ~ 3.02 (2 H, m)、2.34 ~ 2.45 (2 H, m)、4.7 (2 H, m)、4.65 (2 H, s)、4.84 (2 H, s)、4.88 (2 H, s)、7.04 (1 H, dd, J = 9 Hz)、7.45 (1 H, s)、7.66 (1 H, d, J = 9 Hz)

S I M S (m/z) : 423 (M⁺ + 1)

実施例 3.6

[[4 - [N - [4 - (ビペリジン-4 - イル)アミル]アミノ]アセチル] - 0 - フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

4 - (1 - t - プトキシカルボニルビペリジン-4 -

イル) 酸および参考例 9 の化合物より合成した。

- a) ジ-*t*-ブチル [[4 - [[N - [4 - (1 -
t-ブトキシカルボニルビペリジン-4-イル) ブチ
ル] アミノ] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ]
ジアセテート

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 04 (2 H, m)
、1. 28 (2 H, m) 、1. 45 (9 H, s) 、1.
48 (9 H, s) 、1. 50 (9 H, s) 、1. 60 ~
1. 72 (5 H, m) 、2. 30 (2 H, m) 、2. 6
7 (2 H, m) 、4. 07 (1 H, brs) 、4. 66
(2 H, s) 、4. 69 (2 H, s) 、4. 70 (2 H,
s) 、6. 54 (1 H, brs) 、6. 83 (1 H, d,
J = 8. 5 Hz) 、7. 48 (1 H, d, J = 2. 1 H
z) 、7. 60 (1 H, dd, J = 2. 1, 8. 5 Hz)

F D M S (m/z) : 649 (M⁺ + 1)

b) 標記化合物

¹H-NMR (D₂O) δ : 1. 25 ~ 1. 40 (4
H, m) 、1. 52 ~ 1. 68 (3 H, m) 、1. 93
(2 H, d, J = 11. 1 Hz) 、2. 38 (2 H, m)
、2. 96 (2 H, t, J = 12. 5 Hz) 、3. 40
(2 H, d, J = 12. 5 Hz) 、4. 66 (2 H, s)
、4. 85 (2 H, s) 、4. 89 (2 H, s) 、7.
06 (1 H, d, J = 8. 3 Hz) 、7. 48 (1 H,

d, J = 1. 9 Hz) 、7. 70 (1 H, d, J = 1.
9, 8. 3 Hz)

実施例 37

[[4 - [[N - [2 - (ビペリジン-4-イル)
セチル] -N -メチルアミノ] アセチル] -o-フェニ
レン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩
2 - (1 - t - ブトキシカルボニルビペリジン-4 -
イル) 酢酸および参考例 11 の化合物より合成した。
a) ジ-*t*-ブチル [[4 - [[N - [2 - (1 -
t - ブトキシカルボニルビペリジン-4 -イル) アセチ
ル] -N -メチルアミノ] アセチル] -o-フェニ
レン] ジオキシ] ジアセテート

F D M S (m/z) : 634 (M⁺)

b) 標記化合物

¹H-NMR (D₂O) δ : 1. 48, 1. 51 (2
H, m) 、1. 92, 2. 00 (2 H, m) 、2. 10
(1 H, m) 、2. 28, 2. 54 (2 H, d, J =
6. 9 Hz) 、2. 96, 3. 15 (3 H, s) 、
3. 10 (2 H, m) 、3. 42 (2 H, m) 、
4. 84 (2 H, s) 、4. 85 (2 H, s) 、
4. 88 (2 H, s) 、7. 04, 7. 12 (1 H, d,
J = 8. 6 Hz) 、7. 45, 7. 49 (1 H, s) 、
7. 67, 7. 72 (1 H, d, J = 8. 6 Hz) 。

実施例 38

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

3 - [4 - [N - [3 - (ビペリジン - 4 - イル) プロピオニル] アミノ] アセチル] フェニルプロピオニン酸

トリフルオロ酢酸塩

3 - (1 - t - ブトキシカルボニルビペリジン - 4 - イル) プロピオニン酸および参考例 1 2 の化合物より合成した。

a) ジフェニルメチル 3 - [4 - [N - [3 - (1 - t - ブトキシカルボニルビペリジン - 4 - イル) プロピオニル] アミノ] アセチル] フェニルプロピオネート

¹H-NMR (C.D.C.13) δ : 1.06~1.18 (2H, m)、1.15 (9H, s)、1.60~1.73 (4H, m)、2.34 (2H, t, J = 8Hz)、2.61~2.73 (2H, m)、2.78 (2H, t, J = 8Hz)、3.05 (2H, t, J = 8Hz)、4.02~4.15 (1H, m)、4.71 (2H, d, J = 4Hz)、6.52~6.56 (1H, m)、6.87 (1H, s)、7.24~7.34 (12H, m)、7.85 (1H, d, J = 8Hz)。

SIMS (m/z) : 613 (M⁺ + 1)

b) 標記化合物

¹H-NMR (D₂O) δ : 1.34~1.46 (2H, m)、1.60~1.70 (2H, m)、1.98 (2H, d, J = 14Hz)、2.44 (2H, d, J = 7Hz)、2.73~2.81 (2H, m)、2.9

3 ~ 3.08 (4H, m)、3.43 (2H, d, J = 1.3Hz)、4.75 (2H, s)、7.47 (2H, d, J = 8Hz)、7.95 (2H, d, J = 8Hz)。

SIMS (m/z) : 347 (M⁺ + 1)

実施例 3 9

4 - [2 - [(4,5,6,7 - テトラヒドロチエノ[3,2-c]ビリジン - 2 - イル) カルボニル]エチル]フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 および 1 4 の化合物より合成した。

a) エチル 4 - [2 - [(5 - t - ブトキシカルボニル - 4,5,6,7 - テトラヒドロチエノ[3,2-c]ビリジン - 2 - イル) カルボニル]エチル]フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 および 1 4 の化合物により合成した。

¹H-NMR (C.D.C.13) δ : 1.30 (3H, t, J = 7.2Hz)、1.48 (9H, s)、2.84 (4H, t, J = 6.8Hz)、3.63 (2H, q, J = 6.8Hz)、3.71 (2H, brs)、4.28 (2H, q, J = 7.2Hz)、4.45 (2H, brs)、4.61 (2H, s)、6.87 (2H, d, J = 8.6Hz)、7.11 (1H, s)、7.14 (2H, d, J = 8.6Hz)。

EIMS (m/z) : 488 (M⁺)

b) a) の化合物 (250mg) をエタノールに溶か

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

し、1 N 水酸化ナトリウム（2.6 m l）を加え、水冷下で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルと水とを加え、1 N 塩酸で酸性にした。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮して、4-[2-[[(5-t-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノニアミノ]エチル]ジオキシン]ジ酢酸。

•トリフルオロ酢酸塩

a) 参考例7の化合物（500 m g）のメタノール溶液（20 m l）に、参考例20の化合物（822 m g）とシアノ水素化ホウ素ナトリウム（235 m g）とを加え、室温下16時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム：メタノール（10:1）で溶出し、ジエチル [[4-[2-[[(5-t-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノニアミノ]エチル]ジオキシン]ジ酢酸（214 m g、91%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9 H, s)、2.92 (4 H, m)、3.45 (2 H, brs)、3.73 (2 H, m)、4.53 (2 H, brs)、4.68 (2 H, s)、6.87 (2 H, brs)、7.10 (2 H, brs)、7.27 (1 H, s)。

F D M S . (m/z) : 461 (M⁺ + 1)

c) 実施例1b) の方法に従い標記化合物を得た。
¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2.92 (2 H, t, J = 7, 2 Hz)、3.26 (2 H, t, J = 7, 2 Hz)、3.60 (2 H, t, J = 6, 1 Hz)、3.64 (2 H, t, J = 6, 1 Hz)、4.37 (2 H, s)、4.70 (2 H, s)、4.97 (2 H, s)、6.95 (2 H, d, J = 8, 3 Hz)、7.24 (2 H, d, J = 8, 3 Hz)、7.47 (1 H, s)。

F D M S . (m/z) : 361 (M⁺ + 1)
実施例40

[[4-[2-[N-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノニアミノ)エチル]-o-フェニレン]ジオキシン]ジ酢酸。

a) 参考例7の化合物（500 m g）のメタノール溶液（20 m l）に、参考例20の化合物（822 m g）とシアノ水素化ホウ素ナトリウム（235 m g）とを加え、室温下16時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム：メタノール（10:1）で溶出し、ジエチル [[4-[2-[N-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノニアミノ)エチル]-o-フェニレン]ジオキシン]ジ酢酸（214 m g、91%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9 H, s)、2.92 (4 H, m)、3.45 (2 H, brs)、3.73 (2 H, m)、4.53 (2 H, brs)、4.68 (2 H, s)、6.87 (2 H, brs)、7.10 (2 H, brs)、7.27 (1 H, s)。

c) 参考例7の化合物（530 m g）とトリフルオロ酢酸（530 m g）を混合して、室温下16時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム：メタノール（10:1）で溶出し、ジエチル [[4-[2-[N-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノニアミノ)エチル]-o-フェニレン]ジオキシン]ジ酢酸（214 m g、91%）を得た。

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

m l) に 1 N 水酸化ナトリウム (5 m l) を加え、室温下 1 時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残留物にアニソール (1 m l) とトリフルオロ酢酸 (5 m l) を加え、3 時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加え、沈殿を濾取した。これを水に溶かし、H P - 20 に吸留させ、水洗した後、水 : アセトン (10 : 1) で溶出して、標記化合物を 50 m g (87. 9%) 得た。

¹H - N M R (D₂O + D C 1) δ : 2. 81 (2 H, m) 、 3. 01 (2 H, m) 、 3. 16 (2 H, m) 、 3. 42 (2 H, m) 、 4. 13 (2 H, s) 、 4. 24 (2 H, s) 、 4. 67 (4 H, s) 、 6. 82 (4 H, m) 。

実施例 4.1

[[4 - [2 - [N - [(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ビリジン - 2 - イル) メチル] - N - アセチルアミノ] エチル] - o - フェニレン] ジオキシ]

オキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 実施例 2.3 a) の化合物 (309 m g) をビリジン (2 m l) に溶かし、無水酢酸 (1 m l) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶かし、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル : ナヘキサン (3 : 1) 溶出部

よりジエチル [[4 - [2 - [N - [(5 - t - ブルキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ビリジン - 2 - イル) メチル] - N - アセチルアミノ] エチル] - o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート (163 m g、49. 2%) を得た。

¹H - N M R (C D C 13) δ : 1. 28 (3 H, t, J = 7. 2 Hz) 、 1. 29 (3 H, t, J = 7. 2 Hz) 、 1. 48 (9 H, s) 、 1. 92 (2 H, 1. 7 Hz) 、 3 H, s が 2 本) 、 2. 76 (4 H, m) 、 3. 49 (2 H, m) 、 3. 69 (2 H, br s) 、 4. 25 (2 H, q, J = 7. 2 Hz) 、 4. 26 (2 H, q, 7. 2 Hz) 、 4. 34 (4 H, s が 2 本) 、 4. 41 (2 H, br s) 、 4. 69 (2 H, s) 、 4. 70 (2 H, s) 、 6. 53 (1 H, s) 、 6. 64 ~ 6. 84 (3 H, m) 。

b) 実施例 2.3 b) の方法に従って同様に合成し、標記化合物を得た。

¹H - N M R (D₂O + D C 1) δ : 1. 46,

1. 90 (3 H, s が 2 本) 、 2. 54 (2 H, m) 、 2. 81 (2 H, br s) 、 3. 27 (2 H, m) 、 3. 37 (2 H, m) 、 3. 96 (2 H, m) 、 4. 27 (2 H, m) 、 4. 46 (2 H, s) 、 4. 49 (2 H, s) 、 6. 41 ~ 6. 63 (4 H, m) 。

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

実施例 4.2

ジ - (5 - メチル - 2 - オキソジオキソール - 4 - い
ル) メチル [[4 - [[(4 , 5 , 6 , 7 - テトラ
ヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カル
ボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニレン] ジオキ
シ] ジアセテート・トリフルオロ酢酸塩

a) 實施例 17 a) の化合物 (2 g) の THF (50
m l) 溶液に、水酸化ナトリウム (240 m g) の水溶
液 (50 m l) を加え、室温で 20 分間攪拌した。TH
F を減圧留去した後、5 N 塩酸にて pH を 3.5 に調整
し、析出した結晶を濾取した。それを乾燥して、[[4
- [[(5 - t - プトキシカルボニル - 4 , 5 , 6 ,
7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 -
イル) カルボニル] アミノ] アセチル] - o - フェニエ
ン] ジオキシ] ジ酢酸を 1.21 g 得た。
¹H - NMR (D₂O) δ : 1.52 (9 H, s) ,
2.90 (2 H, brs) , 3.74 (2 H, brs) ,
4.50 (2 H, brs) , 4.61 (2 H, s) ,
4.66 (2 H, s) , 4.86 (2 H, s) ,
7.01 (1 H, d, J = 9 Hz) , 7.44 (1 H,
d, J = 2 Hz) , 7.48 (1 H, s) , 7.74
(1 H, dd, J = 2 Hz, 9 Hz) 。

b) a) の化合物 (100 m g) を DMF (3 m l)
に溶かし、4 - ブロモメチル - 5 - メチル - 2 - オキソ

ジオキソール (104 m g) とフッ化セシウム (82
m g) とを加え、室温下 19 時間攪拌した。反応液に水
(10 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した後、水洗し、
無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を留去した。残留
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、
クロロホルム : メタノール (20 : 1) 溶出部より、ジ
- (5 - メチル - 2 - オキソジオキソール - 4 - イル)
メチル [[4 - [[(5 - t - プトキシカルボニル
- 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c]
ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] アセチル]
- o - フェニレン] ジオキシ] ジアセテートを 1.22 m
g 得た。
¹H - NMR (CDC₁₃) δ : 1.50
(9 H, s) , 2.19 (6 H, s) , 2.88 (2 H,
brs) , 3.74 (2 H, brs) , 4.51 (2 H,
brs) , 4.83 (2 H, s) , 4.85 (2 H, d,
J = 4 Hz) , 4.86 (2 H, s) , 5.02 (2 H,
s) , 6.90 (1 H, d, J = 8 Hz) , 6.97 ~
7.01 (1 H, brs) , 7.35 (1 H, s) ,
7.51 (1 H, d, J = 2 Hz) , 7.66 (1 H,
dd, J = 2 Hz, 8 Hz) 。

SIMS (m/z) : 773 (M⁺ + 1)

c) b) の化合物を実施例 1 b) の方法に従って反応
を行い、標記化合物を得た。
¹H - NMR (D₂O) δ : 2.13 (3 H, s) ,

2. 15 (3 H, s) ; 3. 25 (2 H, br s)、
 3. 60 ~ 3. 64 (2 H, m)、4. 37 (2 H,
 br s)、4. 97 (2 H, s)、5. 02 (2 H,
 s)、5. 11 (4 H, s)、7. 07 (1 H, d, J
 = 8 Hz)、7. 48 (1 H, d, J = 2 Hz)、
 7. 55 (1 H, s)、7. 74 (1 H, dd, J = 2
 Hz, 8 Hz)。

F D M S (m/z) : 673 (M⁺ + 1)実施例 4.3

[[4 - [2 - [2 - (ビペリジン-4-イル) エチ
 ル] オキサソール-5-イル] - o - フェニレン] ジオ
 キシ] ジ酢酸・1/2 硫酸塩

実施例 1.8 の化合物 (200 mg) を濃硫酸 (1 ml)
 に溶かし、室温下2時間攪拌した。水を加え、析出した
 水晶を濾取し、水洗し、乾燥して、標記化合物を 76
 mg (50%) 得た。

¹H-NMR (D₂O) δ : 1. 28 ~ 1. 45 (2
 H, m)、1. 46 ~ 1. 68 (3 H, m)、1. 82
 ~ 1. 95 (2 H, m)、2. 58 ~ 2. 70 (2 H,
 m)、2. 85 ~ 2. 88 (2 H, m)、3. 33 ~
 3. 47 (2 H, m)、4. 55 (2 H, s)、
 4. 58 (2 H, s)、6. 74 (1 H, d, J = 9
 Hz)、6. 79 (1 H, s)、6. 91 (1 H, d,
 J = 9 Hz)、6. 99 (1 H, s)。

F D M S (m/z) : 405 (M⁺ + 1)実施例 4.4

2 - [[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3,
 2 - c] ピリジン-2-イル) カルボニルアミノ] アセ
 チル] ピリジン-5-イルオキシ酢酸・トリフルオロ酢

酸塩

a.) オキサリルクロライト (10 μl) のジクロルメ
 タン (0. 5 ml) 溶液に、-78°Cでジメチルスルホ
 キシド (17 μl) のジクロルメタン (0. 5 ml) 溶
 液を加え、4分間攪拌した。これに実施例 2.1 a) の化
 合物 (58 mg) のジクロルメタン溶液 (1 ml) を加
 え、15分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (76
 μl) を加え、-78°Cで15分、0°Cで30分反応さ
 せた。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させ、
 酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水
 硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濾媒を留去し、残
 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、
 酢酸エチル : n-ヘキサン (1 : 2) 溶出部より、t -
 ブチル 2 - [[(5 - t - ブキシカルボニル - 4,
 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジ
 ン-2-イル) カルボニルアミノ] アセチル] ピリジン
 - 5 - イルオキシアセテートを 1.2 mg 得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 49 (9 H,
 s)、1. 50 (9 H, s)、2. 87 (2 H, m)、

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

3. 7.3 (2 H, m)、4. 5.0 (2 H, s)、
 4. 6.6 (2 H, s)、5. 0.9 (2 H, d, J = 4. 7 Hz)、
 4. 7 Hz)、6. 9.0 (1 H, t, J = 4. 7 Hz)、
 7. 2.7 (1 H, dd, J = 2. 8, 8. 9 Hz)、
 7. 3.2 (1 H, s)、8. 0.7 (1 H, d, J = 8. 9 Hz)、8. 3.6 (1 H, d, J = 2. 8 Hz)。

b) a) の化合物を実施例 1 b) と同様な方法で処理し、標記化合物を 1.0 mg (7.3%) 得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 3. 2.0 (2 H, t, J = 5. 8 Hz)、3. 3.1 (2 H, s)、3. 5.8 (2 H, t, J = 5. 8 Hz)、4. 3.2 (2 H, s)、4. 9.8 (2 H, s)、6. 6.1 (1 H, s)、7. 4.8 (1 H, dd, J = 2. 8, 8. 9 Hz)、8. 0.5 (1 H, d, J = 8. 9 Hz)、8. 4.0 (1 H, d, J = 2. 8 Hz)。

SIMS (m/z) : 376 (M⁺ + 1)実施例 4.5

[[4 - [[2 - [(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ビリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - o - フェニレン]]

ジオキシ】ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 実施例 18 a) の化合物 (6.34 mg) をエタノール (6 ml) に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム (5.2 mg) を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応液を

酢酸エチルにて抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル : n - ヘキサン (2 : 1) 溶出部より、ジ - t - ブチル [[4 - [[2 - [(5 - t - ブトキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ビリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - o - フェニレン] ジオキシ】ジアセテートを得た。

¹H-NMR (CDC₃) δ : 1. 4.7 (2.7 H)、2. 8.5 (2 H, brs)、3. 1.8 (1 H, brs)、3. 4.3 (1 H, m)、3. 7.2 (2 H, brs)、3. 8.2 (1 H, m)、4. 4.5 (2 H, s)、4. 5.9 (2 H, s)、4. 6.0 (2 H, s)、4. 8.6 (1 H, m)、6. 3.5 (1 H, brs)、6. 8.2 (1 H, d, J = 8. 0 Hz)、6. 9.2 (2 H, m)、7. 2.0 (1 H, s)。

b) a) の化合物を実施例 1 b) の方法と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO - D₆) δ : 3. 0.5 (2 H, m)、3. 7.4 (1 H, m)、4. 1.8 (2 H, m)、4. 6.0 ~ 4. 7.5 (4 H, m)、6. 7.7 ~ 6. 9.1 (4 H, m)、4 H 分が溶媒と重なっている。

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

実施例 4-6

4 - [[2 - (4 . 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] チアゾール - 4 - イル] フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 4' - (4 - メトキシベンジル) オキシアセトフェノンを参考例 1-5 b) の方法に従い反応させ、4' - (p - メトキシベンジル) オキシ - 2 - プロモアセトフェノンを得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 3 . 82 (3 H , s) 、 4 . 40 (2 H , s) 、 5 . 07 (2 H , s) 、 6 . 93 (2 H , d , J = 8 . 9 Hz) 、 7 . 35 (2 H , d , J = 8 . 9 Hz) 、 7 . 97 (2 H , d , J = 8 . 9 Hz) 。

SIMS (m/z) : 335 (M⁺ + 1)

b) ホルムアミド (2 m l) に五硫化リン (198 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。これに上記 a) の化合物 (1 . 34 g) の THF (5 m l) 溶液を加え、1 時間攪拌した。飽和重曹水と水とを加え、酢酸エチルで抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた結晶をエーテルで洗浄した後、乾燥し、4 - [4 - (p - メトキシベンジル) オキシフェニル] チアゾールを 689 mg (58 %) 得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 3 . 82 (3 H ,

s) 、 5 . 04 (2 H , s) 、 6 . 92 (2 H , d , J = 8 . 6 Hz) 、 7 . 38 (2 H , d , J = 8 . 6 Hz) 、 7 . 40 (1 H , d , J = 1 . 9 Hz) 、 7 . 86 (2 H , d , J = 8 . 6 Hz) 、 8 . 85 (1 H , d , J = 1 . 9 Hz) 。

EIMS (m/z) : 297 (M⁺)

c) 上記 b) の化合物 (150 mg) を THF (3 m l) に溶かし、-78°C に冷却して、n - ブチルリチウム (1 . 5 M n - ヘキサン溶液、0 . 33 m l) を滴下し、同温度で 10 分間攪拌した。この溶液に参考例 7 の化合物 (133 mg) の THF (2 m l) 溶液を滴下し、-78°C で 30 分間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、2 - [1 - (5 - t - ブトキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシメチル] - 4 - [4 - (p - メトキシベンジル) オキシフェニル] チアゾールを 125 mg (44 %) 得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1 . 47 (9 H , s) 、 2 . 81 (2 H , brs) 、 3 . 63 (1 H , brs , D₂O 消失) 、 3 . 69 (2 H , brs) 、

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

3. 8.1 (3 H, s)、4. 4.3 (2 H, b r s)、
 5. 0.3 (2 H, s)、6. 2.3 (1 H, d, J =
 4. 0 Hz)、6. 8.2 (1 H, s)、6. 9.2 (2 H,
 d, J = 8. 5 Hz)、7. 0.1 (2 H, d, J =
 8. 5 Hz)、7. 3.4 (1 H, s)、7. 3.7 (2 H,
 d, J = 8. 5 Hz)、7. 8.2 (2 H, d, J =
 8. 5 Hz)。

E I M S (m/z) : 564 (M⁺)

d) 上記c) の化合物 (290 mg) をジクロルメタン (6 ml) に溶かし、氷冷下、ビリジニウム クロロクロメート (220 mg) を加え氷冷下で2時間、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトを用いて濾去した。濾波を飽和重曹水、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、2-[(5-t-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[4-(p-メトキシベンジル) オキシフェニル] チアソールを174 mg (60. 2%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 5.1 (9 H, s)、2. 9.7 (2 H, b r s)、3. 7.7 (2 H, b r s)、3. 8.3 (3 H, s)、4. 5.9 (2 H,

b r s)、5. 0.7 (2 H, s)、6. 9.4 (2 H, d, J = 8. 6 Hz)、7. 3.9 (2 H, d, J = 8. 6 Hz)、7. 7.1 (1 H, s)、7. 9.2 (2 H, d, J = 8. 6 Hz)、8. 3.4 (1 H, b r s)。

S I M S (m/z) : 563 (M⁺ + 1)
e) 上記d) の化合物 (170 mg) とアニソール (0. 2 ml) とトリフルオロ酢酸 (2 ml) とを、室温下で3.0分反応させた。これにジイソプロピルエーテル (1.0 ml) を加え、生じた沈殿を濾取した。得られた沈殿 (137 mg) をジクロルメタン (2 ml) に溶かし、ジ-tert-ブチルジカーボネット (72 mg) 、トリエチルアミン (0. 15 ml) 及びDMF (0. 5 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、2-[(5-t-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[4-(p-ヒドロキシフェニル) カルボニル] -4-(p-ヒドロキシフェニル) チアゾール 125 mg (94%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 5.1 (9 H, s)、2. 9.8 (2 H, b r s)、3. 7.8 (2 H, b r s)、4. 5.9 (2 H, b r s)、6. 9.6 (2 H,

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

d, J = 8, 5 Hz)、7, 6.9 (1 H, s)、
 7, 8.6 (2 H, d, J = 8, 5 Hz)、8, 3.4 (1
 H, brs)。

EIMS (m/z) : 442 (M⁺)

f) 上記e) の化合物 (119 mg) を DMF (2
 ml) に溶かし、炭酸カリウム (74 mg) とブロモ酢
 酸 t-ブチル (0, 047 ml) とを加え、60~70
 ℃で1, 5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、
 水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留
 去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、t
 -ブチル 4-[12-(5-t-ブチルオキシ)カルボ
 ニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ] [3, 2-
 c] ピリジン-2-イル) カルボニル] チアソール-4
 -イル] フェノキシアセテートを 129 mg (86%) 得
 た。

1H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (9
 H, s)、1.51 (9 H, s)、2.98 (2 H,
 brs)、3.78 (2 H, brs)、4.59 (4 H,
 s)、7.02 (2 H, d, J = 8, 6 Hz)、
 7.72 (1 H, s)、7.92 (2 H, d, J =
 8, 6 Hz)、8.35 (1 H, brs)。

EIMS (m/z) : 556 (M⁺)

g) 上記f) の化合物を実施例1b) の方法と同様に
 脱水処理し、標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-D₆+d₂O) δ :
 3.25 (2 H, m)、3.51 (2 H, m)、
 4.35 (2 H, brs)、4.76 (2 H, s)、
 7.08 (2 H, d, J = 8, 7 Hz)、8.05 (2
 H, d, J = 8, 7 Hz)、8.41 (1 H, s)、
 8.43 (1 H, s)。

FIDMS (m/z) : 400 (M⁺)

実施例47

4-[1-[4-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエ
 ノ] [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] チア
 ソール-2-イル] フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸
 塩

a) 4-(p-メトキシベンジル) オキシベンゾニト
 リル (7, 18 g) をビリジン (100 ml) に溶かし、
 トリエチルアミン (20 ml) を加え、室温で30分間
 硫化水素ガスを通じた。室温で3時間、50℃で一晩攪
 拌し、減圧下に溶媒を留去した。残渣にエーテルを加え、
 結晶を濾取し、乾燥した後、4-(p-メトキシベンジ
 ル) オキシチオベンズアミドを 8, 05 g (98%) 得
 た。

EIMS (m/z) : 273 (M⁺)

b) 上記a) の化合物 (273 mg) を DMF (3
 ml) に溶かし、クロルアセトアルデヒド (40
 % 水溶液、0, 3 ml) を加え、60℃で3時間攪拌し

た。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物にエーテルを加え、結晶を濾取し、乾燥した後、2-[4-(p-メトキシンジル)オキシフェニル]チアゾールを203mg(70%)得た。

¹H-NMR(CDC13) δ: 3.82(3H, s)、5.04(2H, s)、6.93(2H, d, J = 8.7Hz)、7.25(1H, d, J = 3.3Hz)、7.37(2H, d, J = 8.7Hz)、7.80(1H, d, J = 3.3Hz)、7.91(2H, d, J = 8.7Hz)。

EIMS(m/z): 297(M⁺)

c) 上記b)の化合物を実施例29c)～g)の方法に従って反応を行い、標記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.18(2H, m)、3.50(2H, m)、4.29(2H, brs)、4.80(2H, brs)、7.09(2H, d, J = 8.8Hz)、8.02(2H, d, J = 8.8Hz)、8.06(1H, s)、8.68(1H, s)。

参考例22

6-t-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テト
ラヒドロチアゾロ[5,4-c]ビリジン-2-カルボ

ン酸

a) 6-エトキシカルボニル-4,5,6,7-テト
ラヒドロチアゾロ[5,4-c]ビリジン

五硫化りん(6.668g, 30mmol)のホルムアミド(25m1)懸濁液を室温にて一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、エーテルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、チオホルムアミド(3.964g)を得た。

得られたチオホルムアミドに、Tetrahedron, 39, 3767(1983)に記載の方法に準じて合成した3-クロロ-1-エトキシカルボニルビペリジン-4-オン(5.141g, 25mmol)のエタノール(100ml)溶液を加え、モレキュラーシーブ4A存在下で15時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧下にエタノールを留去した。次いで、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、粗生成物を6.175g得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(c-200 = 150g、展開溶媒: CHCl₃)にて精製することにより、淡黄色澄明の油状物として標題化合物を3.213g(60.5%)得た。

¹H-NMR(CDC13) δ: 1.30(3H, t, J = 7.03Hz)、2.88～3.00(2H, m)、

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

3 . 7 4 ~ 3 . 8 7 (2 H , s) 、 4 . 2 0 (2 H , q ,
J = 7 . 0 3 H z) 、 4 . 7 3 (2 H , s) 、 8 . 6 8
(1 H , s) 。

b) 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロチアソロ [5 .
4 - c] ビリジン

参考例 20 a) の化合物 (3 . 2 0 g , 1 5 . 6 mmol)
に 3 . 5 N KOH (5 0 m l) を加え、1 時間加熱還流
した。反応液を室温に戻し、水冷下濃塩酸にて pH を 8
~ 9 にした。これに食塩を加えて飽和させた後、クロロ
ホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、
減圧下溶媒を留去し、淡黄色澄明の油状物として標題化
合物を 1 . 4 8 8 g (6 8 . 0 %) 得た。これは精製す
ることなしに次の反応に用いた。

c) 6 - t - ブトキシカルボニル - 4 . 5 . 6 . 7 -
テトラヒドロチアソロ [5 . 4 - c] ビリジン

参考例 20 b) の化合物 (1 . 4 5 8 g , 1 0 . 4
mmol) の D.M.F (5 0 m l) 溶液に、室温にて、トリエ
チルアミン 2 . 2 m l (2 . 2 m l , 1 5 . 8 mmol) と
ジ - t - ブチルジカーボネート (2 . 5 m l , 1 0 . 9
mmol) を加えた。室温で 5 時間攪拌した後、氷冷下 1
N H C l (5 0 m l) を加えた。これを酢酸エチルで抽

出し、飽和炭酸ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄
した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶
媒を留去し、粗生成物を 2 . 5 8 5 g 得た。これをシリ

カガルカラムクロマトグラフィー (c - 2 0 0 - 1 0 0
g 、ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 : 1 ~ 5 : 1) にて精
製することにより、淡黄色結晶の標題化合物を 1 . 4 9
(1 H , s) 。

3 g (5 9 . 7 %) 得た。

1 H - N M R (C D C 1 3) δ : 1 . 4 9 (9 H ,
s) 、 2 . 8 4 ~ 3 . 0 3 (2 H , m) 、 3 . 6 6 ~

3 . 8 5 (2 H , m) 、 4 . 6 8 (2 H , s) 、
8 . 6 8 (1 H , s) 。

E I M S : 2 4 0 (M⁺)

d) 6 - t - ブトキシカルボニル - 4 . 5 . 6 . 7 -
テトラヒドロチアソロ [5 . 4 - c] ビリジン - 2 - カ
ルボン酸

アルゴン雰囲気下、参考例 20 c) の化合物 (7 2 1 .
0 m g , 3 . 0 mmol) の T H F (5 0 m l) 溶液に、
- 7 8 ℃ にて、n - ハーフテルリチウムの 1 . 6 M ヘキサン
溶液 (2 . 4 4 m l , 3 . 9 mmol) をゆっくり滴下した。
5 分間攪拌した後、- 7 8 ℃ にて二酸化炭素を 1 時間吹
き込んだ。水とエーテルとを加え、5 N 水酸化ナトリウ
ムで抽出した後、濃塩酸にて pH を 4 とした。さらにク
ロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸
ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、褐色結
晶として標題化合物を 4 3 4 . 3 m g (5 0 . 9 %) 得
た。

1 H - N M R (C D C 1 3) δ : 1 . 5 0 (9 H ,

WO 94/21599

PCT/JP94/00337

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

s)、2.90~3.05(2H, m)、3.69~3.87(2H, m)、4.75(2H, s)。

実施例 4-8

[4-[[4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアソロ[5,4-c]ビリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) ジ-*t*-ブチル [[4-[[4-((6-*t*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアソロ[5,4-c]ビリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート

参考例 20(d) の化合物 (137.9mg, 0.485mmol) とジ-*t*-ブチル [4-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート (209.5mg, 0.485mmol) の入ったフラスコに HOBT (72.2mg, 0.534mmol) の DMAP (4.8m1) 溶液を加えた。このフラスコに、氷冷下、トリエチルアミン (75m1, 0.538mmol) と 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド (WSC1) (102.4mg, 0.534mmol) を加え、10 分間攪拌した後、室温まで昇温させた。4.5 時間攪拌した後、さらにも HOBT (72.2mg, 0.534mmol) と WSC1

(102.4mg, 0.534mmol) を加え、室温にて 20.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、粗生成物を 398.2mg 得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHC13 : MeOH = 50 : 1 ~ 150 : 1) にて 3 回精製することにより、淡黄色結晶の標題化合物を 152.6mg (47.4%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44~1.54

(2.7H, m)、2.82~2.92(2H, m)、

3.41~3.52(2H, m)、3.68~3.86

(3H, m)、4.59(2H, s)、4.60(2H,

s)、4.69(2H, s)、4.83~4.89(1H, m)、6.83(1H, d, J = 8.72 Hz)、

6.91~6.97(2H, m)。

EIMS (m/z) : 663 (M⁺)

b) 前記 a) の化合物 (115.3mg, 0.174mmol) のアニソール (0.5m1) 溶液に、0℃にてトルオロ酢酸 (2.0m1) を加えた。反応溶液を室温に昇温した後、4 時間攪拌した。0℃にてイソブロピルエーテルを加え、結晶を析出させた後、結晶を吸引濾取した。これを沸結乾燥することにより、粗生成物を 82.1mg 得た。これを LH カラム (50%メタノール) にて精製することにより白色結晶の標題化合物を

7.6. 6 m g (77.8%) 得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.86~3.06 (2 H, m)、3.40~3.89 (5 H, m)、4.25~4.50 (2 H, m)、4.55~4.70 (4 H, m)、6.68~6.98 (3 H, m)。

参考例 2-3

a) t-ブチル [4-(アミノアセチル)-2-プロピルオキシ]フェノキシアセテート・塩酸塩

参考例 19 b) で合成した化合物 500 m g (1.63 mmol) をアセトン 7 m l に溶解し、炭酸カリウム (270 m g) とヨウ化アリル (0.5 m l) とを加え、室温で 25 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を滤別し、溶液を減圧濃縮した。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：クロロホルム／酢酸エチル = 20/1）にて精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (500 m g, 収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.48 (9 H, s)、4.50 (2 H, s)、4.68~4.70 (2 H, m)、5.30~5.35 (1 H, m)、5.42~5.50 (1 H, m)、6.04~6.13 (1 H, m)、6.49 (1 H, d, J = 8.21 Hz)、7.47 (1 H, dd, J = 2.06 Hz, 8.21 Hz)、7.53 (1 H, d, J = 2.06 Hz)。

EIMS (m/z) : 347 (M⁺)

b) 参照例 9 b) の方法に従って、前記 a) の化合物 485 m g (1.40 mmol) から、淡黄色油状物質として標題化合物 (474 m g, 収率 94%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ : 1.08 (3 H, t, J = 7.49 Hz)、1.49 (9 H, s)、1.86 (2 H, m, J = 7.49 Hz)、4.06 (2 H, t, J = 7.49 Hz)、4.52 (2 H, s)、4.74 (2 H, s)、6.97 (1 H, d, J = 8.32 Hz)、7.58 (1 H, d, J = 2.22 Hz)、7.62 (1 H, dd, J = 2.22 Hz, 8.32 Hz)。

EIMS (m/z) : 323 (M⁺)

実施例 4-9

2-c]ビリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]-2-プロロカルボキシフェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) t-ブチル 4-[[(5-t-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ビリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]-2-プロロカルボキシフェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

2-c]ビリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]-2-プロロカルボキシフェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) t-ブチル 4-[[(5-t-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ビリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]-2-プロロカルボキシフェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

ビリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]-2-ブロピルオキシフェノキシアセテート実施例9 a) の方法に従って、参考例1の化合物355mg(1.25mmol)、参考例26 b)の化合物(450mg)から黄色泡状物質として標題化合物(580mg、收率79%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.08(3H, t, J = 7.49Hz), 1.48(9H, s), 1.50(9H, s)、1.90(2H, m, J = 7.49Hz)、2.88(2H, brs)、3.74(2H, brs)、4.06(2H, t, J = 7.49Hz)、4.51(2H, brs)、4.67(2H, s)、6.82(1H, d, J = 8.60Hz)、7.04(1H, brs)、7.33(1H, s)、7.55(1H, d, J = 2.22Hz)、7.60(1H, dd, J = 2.22Hz, 8.60Hz)。
EIMS(m/z): 588(M⁺)

b) 実施例9 b) の方法に従って、前記 a) の化合物(500mg, 0.849mmol)から淡黄色泡状物質として標題化合物(389mg、收率84%)を得た。
¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.09(3H, t, J = 7.21Hz)、1.87(2H, m, J = 7.21Hz)、3.21(2H, t, J = 6.10Hz)、3.58(2H, t, J = 6.10Hz)、4.06(2H, brs)、4.80(2H, s)、4.82(2H, s)、7.00(1H, d, J = 8.60Hz)、7.54(1H, s)、7.59(1H, s)、7.68(1H, d, J = 8.60Hz)。

4.06(2H, t, J = 7.21Hz)、4.32(2H, brs)、4.80(2H, s)、4.82(2H, s)、7.00(1H, d, J = 8.60Hz)、7.54(1H, s)、7.59(1H, s)、7.68(1H, d, J = 8.60Hz)。
f dMS(m/z): 433(M⁺+1)

参考例24

t-ブチル [4-(アミノアセチル)-2-ヒドロキシ]フェノキシアセテート・塩酸塩
参考例9 b) の方法に従って、参考例19 b) で合成した化合物500mg(1.63mmol)から淡黄色粉末として標題化合物(456mg、收率88%)を得た。
¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.51(9H, s)、4.88(2H, s)、4.76(2H, s)、6.97(1H, d, J = 8.60Hz)、7.48(1H, d, J = 2.22Hz)、7.52(1H, dd, J = 2.22Hz, 8.60Hz)。
SIMS(m/z): 282(M⁺+1)
実施例50
4 [(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ビリジン-2-イル)カルボニル]アミノアセチル]-2-ベンジルオキシフェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

- a) t-ブチル 4-[[[(5-t-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノノカルボニル]ビリジン-2-イル]カルボニル]アミノアセチル-2-ヒドロキシフェノキシアセテート
実施例 9 a) の方法に従って、参考例 1 の化合物 1.6 g (5.66 mmol)、参考例 2 8 の化合物 2.8 g (収率 93 %) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.50 (9 H, s)、1.51 (9 H, s)、1.74 (2 H, brs)、3.74 (2 H, brs)、4.50 (2 H, brs)、4.69 (2 H, s)、4.81 (2 H, d, J = 4.10 Hz)、5.23 (2 H, s)、6.84 (1 H, d, J = 8.97 Hz)、7.00 (1 H, brs)、7.30~7.63 (8 H, m)。
 FDMS (m/z) : 637 (M⁺ + 1)
- b) t-ブチル 4-[[[(5-t-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノノカルボニル]ビリジン-2-イル]カルボニル]アミノアセチル-2-ベンジルオキシフェノキシアセテート
前記 a) の化合物 (100 mg, 0.183 mmol) をニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノノカルボニル]アミノアセチル-2-ベンジルオキシフェノキシアセテート (3 mmol) を溶解し、炭酸カリウム (30 mg)、DMF (3 ml) に溶解し、室温で 2 時間ベンジルプロマイド (50 μl) を加え、室温で 2 時間

攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧濃縮し、得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系クロロホルムノ酢酸エチル = 10/1）にて精製し、淡黄色油状物質として標題化合物 5.4 mg (収率 46 %)を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.49 (9 H, s)、1.50 (9 H, s)、1.50 (9 H, s)、2.87 (2 H, brs)、3.74 (2 H, brs)、4.50 (2 H, brs)、4.69 (2 H, s)、4.81 (2 H, d, J = 4.10 Hz)、5.23 (2 H, s)、6.84 (1 H, d, J = 8.97 Hz)、7.00 (1 H, brs)、7.30~7.63 (8 H, m)。
 FDMS (m/z) : 637 (M⁺ + 1)
c) 実施例 9 b) の方法に従って、前記 b) の化合物 (5.4 mg) から淡黄色粉末として標題化合物 (3.0 mg, 収率 60 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.29 (2 H, brs)、3.68 (2 H, brs)、4.40 (2 H, brs)、4.86 (2 H, s)、4.91 (2 H, brs)、5.30 (2 H, s)、7.11 (1 H, d, J = 8.46 Hz)、7.40~7.62 (6 H, m)、7.74 (1 H, d, J = 2.05 Hz)、7.78 (1 H, dd, J = 2.05 Hz, 8.46 Hz)。

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

E D M S (m / z) : 4 8 1 (M⁺ + 1)参考例 2.5

t - ブチル [4 - (アミノアセチル) - 2 - (エトキシカルボニルメチルオキシ)] フェノキシアセテート塩酸塩

a) t - ブチル - [4 - (アミノアセチル) - 2 - (エトキシカルボニルメチルオキシ)] フェノキシアセテート

参考例 1.9 b) で合成した化合物 (500 mg, 1.63 mmol) をアセトン (5 ml) に溶解し、炭酸カリウム (270 mg) 、プロモ酢酸エチル (0.2 ml) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、溶液を減圧濃縮して得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系クロロホルム / 酢酸エチル = 20 / 1) で精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (552 mg, 収率 86 %) を得た。

1 H - N M R (C D C 1 3) δ : 1. 3 1 (3 H, t, J = 7, 2 1 Hz) 、 1. 4 8 (9 H, s) 、 4. 2 7 (2 H, q, J = 7, 2 1 Hz) 、 4. 4 9 (2 H, s) 、 4. 6 8 (2 H, s) 、 4. 7 7 (2 H, s) 、 6. 8 3 (1 H, d, J = 9, 1 5 Hz) 、 7. 4 9 ~ 7. 5 1 (2 H, m) 。

F D M S (m / z) : 3 9 3 (M⁺)

b) 参考例 9 b) の方法に従って、上記 a) の化合物 200 mg (0.508 mmol) から淡黄色粉末として標題化合物 (183 mg, 收率 89 %) を得た。

1 H - N M R (C D 3 O D) δ : 1. 3 8 (3 H, t, J = 7, 2 1 Hz) 、 4. 3 4 (2 H, q, J = 7, 2 1 Hz) 、 4. 6 2 (2 H, s) 、 4. 8 9 (2 H, s) 、 4. 9 3 (2 H, s) 、 7. 1 4 (1 H, d, J = 8, 6 0 Hz) 、 7. 7 0 (1 H, d, J = 2, 2 2 Hz) 、 7. 8 0 (1 H, dd, J = 2, 2 2 H z, 8, 6 0 Hz) 。

実施例 5.1

4 - [[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセチル] - 2 - (エトキシカルボニルメチルオキシ) フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩 a) t - ブチル 4 - [[(5 - t - プロトキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセチル] - 2 - (エトキシカルボニルメチルオキシ) フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 a) の方法に従って、参考例 1 の化合物 (130 mg, 0.448 mmol) 、および参考例 2.5 b) の化合物 (180 mg) から淡黄色泡状物質として標

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

題化合物 1 4.5 mg (収率 51 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 32 (3 H, t, $J = 7$. 21 Hz)、2. 86 (2 H, brs)、3. 73 (2 H, brs)、4. 28 (2 H, q, $J = 7$. 21 Hz)、4. 50 (2 H, brs)、4. 70 (2 H, s)、4. 78 (2 H, s)、4. 84 (2 H, d, $J = 4$. 16 Hz)、6. 85 (1 H, d, $J = 8$. 60 Hz)、7. 32 (1 H, s)、7. 55 (1 H, d, $J = 1$. 94 Hz)、7. 65 (1 H, d, $J = 1$. 94 Hz, 8. 60 Hz)。

実施例 9 b) の方法に従って、前記 b) の化合物 (14.0 mg, 0. 221 mmol) から白色固体として標題化合物 (7.8 mg, 収率 60 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 38 (3 H, t, $J = 7$. 21 Hz)、3. 30 (2 H, brs)、3. 67 (2 H, brs)、4. 34 (2 H, q, $J = 7$. 21 Hz)、4. 41 (2 H, s)、4. 89 (2 H, s)、4. 94 (2 H, s)、7. 15 (1 H, d, $J = 8$. 60 Hz)、7. 63 (1 H, s)、7. 69 (1 H, d, $J = 2$. 22 Hz)、7. 84 (1 H, d, $J = 2$. 22 Hz, 8. 60 Hz)。

実施例 9 c) の方法に従って、前記 b) の化合物 (14.0 mg, 0. 221 mmol) から白色固体として標題化合物 (7.8 mg, 収率 60 %) を得た。

- 143 -

実施例 5 2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4. 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン - 2 - イル) カルボニルアミノ] フェノキシ酢酸

実施例 9 の方法に従って合成した。

δ ($\text{DMSO}-d_6$) : 3. 10 (2 H, s)、3. 47 (2 H, s)、4. 25 (2 H, s)、4. 64 (2 H, s)、6. 90 (2 H, d, $J = 8$. 8 Hz)、7. 60 (2 H, d, $J = 8$. 8 Hz)。

実施例 5 3

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3. 30 (2 H, t, $J = 6$. 10 Hz)、3. 67 (2 H, t, $J = 6$. 10 Hz)、4. 42 (2 H, brs)、4. 99 (2 H, s)、7. 29 (1 H, d, $J = 8$. 60 Hz)、7. 66 (1 H, s)、7. 89 (1 H, d, $J = 1$. 94 Hz)、7. 95 (1 H, dd, $J = 1$. 94 Hz, 8. 60 Hz)。

ルオロ酢酸塩

実施例 9 b) の方法に従って、実施例 5 0 a) の化合物 (10.0 mg, 0. 183 mmol) から、淡橙色固体として標題化合物 (5.5 mg, 収率 60 %) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3. 30 (2 H, t, $J = 6$. 10 Hz)、3. 67 (2 H, t, $J = 6$. 10 Hz)、4. 42 (2 H, brs)、4. 99 (2 H, s)、7. 29 (1 H, d, $J = 5$. 00 Hz)、4. 99 (2 H, s)、7. 66 (1 H, s)、7. 89 (1 H, d, $J = 1$. 94 Hz)、7. 95 (1 H, dd, $J = 1$. 94 Hz, 8. 60 Hz)。

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

実施例 5 4

4 - [[(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセチル] - 2 - (N - エチルカルバモイルオキシ) フェノキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) t - ブチル 4 - [[(5 - t - プトキシカルボニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノアセチル] - 2 - (N - エチルカルバモイルオキシ) フェノキシアセテート

実施例 5 0 b) の化合物 (2 8 0 m g , 0 . 5 1 2 m l) を D M F に溶解し、トリエチルアミン (0 . 1 m l) とエチルイソシアネート (5 0 μ l) とを加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、1 N 塩酸で酸性に調整した。溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を滤別し、溶液を減圧濃縮し、得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 1 0 0 / 1) にて精製して、淡黄色泡状物質として標題化合物 1 7 5 m g (収率 5 5 %)を得た。

1 H - N M R (C D C 1 3) δ : 1 . 2 4 (3 H , t , J = 7 . 1 8 H z) 、 1 . 4 8 (9 H , s) 、 1 . 4 9 (9 H , s) 、 2 . 8 8 (2 H , b r s) 、 3 . 3 3

(2 H , m) 、 3 . 7 3 (2 H , b r s) 、 4 . 5 0 (2 H , b r s) 、 4 . 6 2 (2 H , s) 、 4 . 8 4 (2 H , d , J = 4 . 1 1 H z) 、 5 . 2 7 (1 H , b r s) 、 6 . 8 9 (1 H , d , J = 8 . 7 2 H z) 、 7 . 0 4 (1 H , b r s) 、 7 . 3 3 (1 H , s) 、 7 . 8 1 (1 H , s) 、 7 . 8 5 (1 H , d , J = 8 . 7 2 H z) 。

F D M S (m / z) : 6 1 7 (M +)
b) 実施例 9 b) の方法に従って、前記 a) の化合物 (5 0 m g , 0 . 0 8 0 9 m m o l) から白色固体として標題化合物 (1 0 m g , 収率 2 1 %)を得た。
1 H - N M R (C D 3 O D) δ : 1 . 2 8 (3 H , t , J = 7 . 2 1 H z) 、 3 . 2 7 ~ 3 . 3 4 (4 H , m) 、 3 . 6 7 (2 H , t , J = 6 . 3 8 H z) 、 4 . 4 1 (2 H , b r s) 、 4 . 8 8 (2 H , s) 、 4 . 8 9 (2 H , s) 、 7 . 2 1 (1 H , d , J = 8 . 8 8 H z) 、 7 . 6 3 (1 H , s) 、 7 . 8 7 (1 H , d , J = 1 . 9 4 H z) 、 8 . 0 2 (1 H , d d , J = 1 . 9 4 H z , 8 . 8 8 H z) 。

PCT/JP94/00437

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

参考例 2.6

a) 2-アミノアセチル-4, 5-ジ(4-オキシカルボニルメチル)オキシビリジン・二塩酸塩

b) 5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン

コウジ酸（28 g）のDMF（200 ml）溶液に炭酸カリウム（32 g）を加え、室温にて30分間攪拌した後、塩化ベニジル（25 g）を加え、更に60時間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物を温酢酸エチルより結晶化し、5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン（34.6 g）を得た。

1 H-NMR (CD₃OD) δ : 4.40 (2H, s)、5.02 (2H, s)、6.51 (1H, s)、7.32~7.44 (5H, m)、8.00 (1H, s)。

b) 5-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルビリジン

参考例 2.6 a) の化合物（11 g）のメタノール（20 ml）溶液に、25%アンモニア水（100 ml）を加え、封管中、100℃にて16時間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、残留物を温メタノールより結晶化し、5-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルビリジン（10 g）を得た。

1 H-NMR (CD₃OD) δ : 4.51 (2H, s)、5.09 (2H, s)、6.43 (1H, s)、7.29~7.45 (6H, m)。

c) 5-ベンジルオキシ-4-(t-ブトキシカルボニルメチル)オキシ-2-ヒドロキシメチルビリジン

参考例 2.6 b) の化合物（5 g）のDMF（500 ml）溶液に炭酸カリウム（3 g）、及びブロモ酢酸t-ブチル（3, 5 ml）を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し、酢酸エチル：n-ヘキサン（1:1）溶出部より、5-ベンジルオキシ-4-(t-ブトキシカルボニルメチル)オキシ-2-ヒドロキシメチルビリジン（4.2 g）を得た。

1 H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s)、4.61 (2H, s)、4.65 (2H, s)、

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

5. 17 (2 H, s)、6. 75 (1 H, s)、
7. 30 ~ 7. 45 (5 H, m)、8. 06 (1 H, s)。
d) 4-(t-ブトキシカルボニルメチル)オキシ-5-
-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルビリジン

参考例 26 c) の化合物 (20 g) のメタノール

(200 ml) 溶液に 10% バラジウム-炭素 (1 g) を加え、接触還元 (75 分間) を行った。反応液を濾過し、滤液から溶媒を留去し、4-(t-ブトキシカルボニルメチル)オキシ-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルビリジン (1.2, 4 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 50 (9 H, s)、4. 58 (2 H, s)、4. 63 (2 H, s)、6. 75 (1 H, s)、8. 10 (1 H, s)。

e) 4, 5-ジ(t-ブトキシカルボニルメチル)オキシ-2-ヒドロキシメチルビリジン

参考例 26 d) の化合物 (3 g) の DMF (30 ml) 溶液に 60% NaH (0.47 g) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。次にプロモ酢酸 t-ブチル (1.73 ml) の DMF (30 ml) 溶液を 5 時間で滴下し、更に 2 時間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し、酢酸エチル：n-ヘキサン (3:1) 溶出部により、4, 5-ジ(t-

ブトキシカルボニルメチルオキシ) - 2-ヒドロキシメチルビリジン (3.1 g)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 48 (9 H, s)、1. 49 (9 H, s)、4. 63 (2 H, s)、4. 64 (2 H, s)、4. 65 (2 H, s)、6. 67 (1 H, s)、8. 11 (1 H, s)。
f) 4, 5-ジ(t-ブトキシカルボニルメチル)オキシ-2-ホルミルビリジン

参考例 26 e) の化合物 (6 g) のジクロロメタン (80 ml) 溶液に、二酸化マンガン (10 g) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液から溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し、酢酸エチル：n-ヘキサン (1:1) 溶出部により、4, 5-ジ(t-ブトキシカルボニルメチル)オキシ-2-ホルミルビリジン (4, 6 g)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 49 (18 H, s)、4. 71 (2 H, s)、7. 38 (1 H, s)、8. 24 (1 H, s)、9. 91 (1 H, s)。

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

g) 4. 5-ジ(1-ブトキシカルボニルメチルオキシ)-2-(1-ヒドロキシ)エチルビリジン

参考例 2 6 f) の化合物 (4. 6 g) の THF (50 m l) 溶液に、-40 °C にてメチルマグネシウムブロマид (1. 02 mol/1 l) 加入 (1. 02 mol/1 l THF, 17. 9 m l) を加え、30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し酢酸エチル：n-ヘキサン (2 : 1) 溶出部より、4. 5-ジ(1-ブトキシカルボニルメチルオキシ)-2-(1-ヒドロキシ)エチルビリジン (2. 82 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 48 (21 H, m)、4. 63 (2 H, s)、4. 66 (2 H, m)、4. 78 (1 H, m)、6. 68 (1 H, s)、8. 08 (1 H, s)。

h) 2-アセチル-4. 5-ジ(1-ブトキシカルボニルメチルオキシ)ビリジン

参考例 2 6 g) の化合物 (2. 8 g) のジクロロメタン (30 m l) 溶液に二酸化マンガン (6. 3 g) を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液から溶媒を留去し、2-アセチル-4. 5-ジ(1-ブトキシカルボニルメチルオキシ)ビリジン (2. 58 g)を得た。

1 H - NMR (CDCl₃) δ : 1. 49 (18 H, s)、2. 66 (3 H, s)、4. 70 (2 H, s)、4. 74 (2 H, s)、7. 50 (1 H, s)、8. 14 (1 H, s)。

1) 2-ブロモアセチル-4. 5-ジ(1-ブトキシカルボニルメチル)オキシビリジン

参考例 2 6 h) の化合物 (1. 0 g) のジクロロエタン (10 m l) 溶液にトリエチルアルミニウム (0. 9 m l) 及びトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネット (0. 54 m l) 加え、-40 °C にて30分間攪拌した。次にN-ブロモハク酸イミド (0. 49 g) を加え、-35 °C にて30分間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、エーテルで抽出し、炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムに付し酢酸エチル：ローヘキサン (1 : 3) 溶出部より、2-ブロモアセチル-4. 5-ジ(1-ブトキシカルボニルメチル)オキシビリジン (561 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 49 (18 H, s)、4. 70 (2 H, s)、4. 75 (2 H, s)、4. 81 (2 H, s)、7. 52 (1 H, s)、8. 13 (1 H, s)。

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

j) $2\text{-アジドアセチル}-4,5\text{-ジ(}t\text{-ブトキシカルボニルメチルオキシ)ビリジン}$

参考例 26 j) の化合物 (550 mg) の D M F (15 mL) 溶液にナトリウムアジド (85 mg) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液から溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去了した。残留物をシリカゲルカラムに付し酢酸エチル : n - ヘキサン ($1:3$) 溶出部より、 $2\text{-アジドアセチル}-4,5\text{-ジ(}t\text{-ブトキシカルボニルメチルオキシ)ビリジン}$ (442 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$ δ : 1.49 (9 H , s)、1.50 (9 H , s)、4.70 (2 H , s)、4.74 (2 H , s)、4.80 (2 H , s)、7.50 (1 H , s)、8.10 (1 H , s)。
k) $2\text{-アミノアセチル}-4,5\text{-ジ(}t\text{-ブトキシカルボニルメチルオキシ)ビリジン・ニ塩酸塩}$

参考例 26 j) の化合物 (100 mg) のメタノール (8 mL) - CHCl_3 (2 mL) 溶液に、 10% バラジウム - 炭素 (10 mg) 及び 1 N 塩酸 (0.5 mL) を加え、接触還元 (3時間)を行った。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、水を加え、凍結乾燥して、 $2\text{-アミノアセチル}-4,5\text{-ジ(}t\text{-ブトキシカルボニルメチルオキシ)ビリジン・ニ塩酸塩}$ (104 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR (CDOD)}$ δ : 1.49 (9 H , s)、1.49 (9 H , s)、7.63 (1 H , s)、8.27 (1 H , s)。

実施例 55

$2\text{-[2-[4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ビリジン-2-イル]カルボニル]アセチル]ビリジニル-4,5\text{-ジオキシジ酢酸・二トリクロ酢酸塩}$

a) 参考例 40 の化合物 (42 mg) の D M F (1 mL) 溶液に、B O P (66 mg) 及び N - メチルモルホリン (0.05 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、 $5\text{-t-ブトキシカルボニル}-4,5,6,7\text{-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ビリジン-2-イル}カルボン酸 (70 mg)$ を加え、更に 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥した後、溶媒を留去了した。残留物をシリカゲルカラムに付し酢酸エチル : n - ヘキサン ($1:2$) 溶出部より、 $5\text{-t-ブトキシカルボニル}-4,5,6,7\text{-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ビリジン-2-イル}カルボニル]アミノアセチル]ビリジニル-4,5\text{-ジオキシジ酢酸テート}$ (46 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$ δ : 1.49 (9 H , s)、1.50 (9 H , s)、2.87 (2 H , br s)、3.73 (2 H , br s)、4.50 (2 H ,

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

PCT/JP94/00437

s)、4.71(2H, s)、4.76(2H, s)、
5.07(2H, d)、6.82(1H, br s)、
7.31(1H, s)、7.50(1H, s)、
8.15(1H, s)。

b) 前記 a) の化合物 (4.4mg) のアニソール (0.06mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.3mL) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液にジイソブロビルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 (30mg)を得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.04(2H, s)、4.19(2H, s)、4.82~4.93(6H, m)、7.41(1H, s)、7.59(1H, s)、8.23(1H, s)。

実施例 5.6

ジノルマルブチル [[[(4.5.6.7
-テトラヒドロエノ[3,2-c]ビリジン-2-1
カルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]
ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

a) 参考例 1 の化合物 (3.92mg, 1.64mmol) のDMF (1.0mL) 溶液に、BOP (800mg, 1.81mg)、N-メチルモルホリン (0.40mL, 3.62mmol) およびジエーネーブチル [[4-(アミノアセチル)-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセトト (7.10mg, 1.64mmol) を加え、室温で1.5

時間攪拌した。反応液を冰水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、水洗した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、酢酸エチルを留去した。これをさらにはシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 1) で精製し、ジノルマルブチル [[4-[[2-[(5-テトラヒドロエノ[3,2-c]ビリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジアセテート500mg (収率45%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ: 0.92(3H, t, J = 7Hz)、1.36(4H, m)、1.50(9H, s)、1.63(4H, m)、2.87(2H, s)、3.74(2H, s)、4.22(2H, t, J = 7Hz)、4.22(2H, t, J = 7Hz)、4.79(2H, s)、4.81(2H, s)、4.84(2H, d, J = 4Hz)、6.89(1H, d, J = 8Hz)、7.00(1H, m)、7.33(1H, s)、7.55(1H, d, J = 2Hz)、7.65(1H, dd, J = 2.8Hz)。
 EIMS (m/z) : 660(M⁺)

b) 前記 a) の化合物 (4.70mg, 0.711mmol) にアニソール (0.7mL) とトリフルオロ酢酸

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

(2, 4 m 1)とを加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、水で抽出し、エーテルで洗浄した。水層を合わせ、油状乾燥を行い、白色結晶の標題化合物344 mg (収率72%)を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 0. 92 (3H, t, J = 7 Hz)、0. 93 (3H, t, J = 7 Hz)、1. 37 (4H, m)、1. 63 (4H, m)、3. 20 (2H, t, J = 6 Hz)、3. 58 (2H, t, J = 6 Hz)、4. 20 (2H, t, J = 6 Hz)、4. 21 (2H, t, J = 6 Hz)、4. 32 (2H, s)、4. 79 (2H, s)、4. 83 (2H, s)、4. 89 (2H, s)、7. 05 (1H, d, J = 8 Hz)、7. 54 (1H, s)、7. 60 (1H, d, J = 2 Hz)、7. 74 (1H, dd, J = 2, 8 Hz)。

EIMS (m/z) : 560 (M⁺)実施例57

ジシクロヘキシル[[4-[[[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ビリジン-2-アカルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸

実施例34の化合物のフリート (700mg, 1.39mmol) を、シクロヘキサンノール (14ml) およびクロロホルム (7ml) の飽和塩酸溶液中で室温下

一晩攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和した後、クロロホルム層を分取した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を留去した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー - (C_{HC}C₁3 : MeOH = 10 : 1 → 4 : 1) で精製し標題化合物 (531mg, 収率57%)を得た。

¹H NMR (CDCI₃) δ : 1. 20 ~ 1. 95 (20 H, m)、2. 84 (2H, s)、3. 17 (2H, t, J = 5 Hz)、3. 93 (2H, s)、4. 76 (2H, s)、4. 79 (2H, s)、4. 84 (2H, d, J = 4 Hz)、4. 90 (2H, m)、6. 88 (1H, d, J = 8 Hz)、6. 98 (1H, s)、7. 29 (1H, s)、7. 54 (1H, d, J = 2 Hz)、7. 63 (1H, dd, J = 2, 8 Hz)。

EIMS (m/z) : 612 (M⁺)

参考例 274-シアノシクロヘキシルカルボン酸

文献記載 (J. Am. Chem. Soc., 82, 2547 (1960)) の方法に準じて合成したメチル 4-シアノシクロヘキシルカルボキシレート 47.0 mg (2.81 mmol) をメタノール (5 ml) に溶解し、水冷下で 1 N 水酸化ナトリウム (2.8 ml) を加え、室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え、エーテルで洗浄した後、5 N 塩酸で酸性にした。クロロホルムで 3 回抽出した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩をろ別し、溶液を減圧濃縮して、無色結晶として標記化合物 3.62 mg (収率 8.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.50~1.70

(4 H, m)、2.07~2.18 (4 H, m)、2.

3.8~2.54 (2 H, m)

実施例 58

[[4-[[[トランス-4-アミジノシクロヘキシル]カルボニルN-メチルアミノ]アセチル]-オーフェニレン]ジ酢酸]ジ酢酸

a) ジテチルカルボニルオーフェニレン・トリフルオロ酢酸塩をシリカガルカラムクロマトグラフィー (クロロホル

を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.47 (9 H, s) 1.48 (9 H, s)、1.58~1.68 (4 H, m) 1.90~2.00 (2 H, m)、2.20~2.26 (2 H, m)、2.45~2.55 (1 H, m)、2.65~2.72 (1 H, m)、3.11 (3 H, s)、4.63 (2 H, s)、4.67 (2 H, s)、4.74 (2 H, s)、6.80 (1 H, d, J = 8.33 Hz)、7.05 (1 H, dd, J = 1.94 Hz)、7.55 (1 H, d) : 5.44 (M⁺)

b) [[4-[[[トランス-4-チオカルバモイルシクロヘキシル]カルボニルN-メチルアミノ]アセチル]-オーフェニレン]ジオキシ]ジ酢酸

前記 a) で合成した化合物 6.55 mg (1.2 mmol) をビリジン (1.5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解し、室温で硫化水素ガスを一時間通じた後、封管中 50 °C で 5 時間振拌した。反応液を室温にもどした後、酢酸エチルで希釈し、5% 塩酸水素ナトリウム水溶液と、1 M 硫酸水素カリウム溶液とでそれぞれ 2 回ずつ洗浄した。有機層と硫酸マグネシウムで乾燥した後、無機塩をろ別した。溶液を減圧濃縮して得られた油状物質をシリカガルカラムクロマトグラフィー (クロロホル

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

ム：メタノール = 50 : 1) で精製し、黄色油状物質としてチオアミド体 71 mg (収率 10 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 48 (9 H, s), 1. 49 (9 H, s)、1. 58 ~ 1. 65 (4 H, m)、1. 72 ~ 1. 82 (2 H, m)、1. 92 ~ 2. 00 (2 H, m)、2. 54 ~ 2. 61 (1 H, m)、2. 69 ~ 2. 78 (1 H, m)、3. 13 (3 H, s)、4. 64 (2 H, s)、4. 68 (2 H, s)、4. 75 (2 H, s)、6. 83 (1 H, d, J = 8, 46 Hz)、7. 47 (1 H, d, J = 1, 79 Hz)、7. 58 (1 H, dd, J = 1, 79 Hz, 8, 46 Hz)

SIMS (m/z) : 593 (M⁺ + 1)
d) ジ-テトラツル [4 - [(アミノシクロヘキシル]カルボニルN-メチルアミノ]アセチル] - 0 - フェニレン] ジオキシ] ジアセテート
c) [4 - [(トランスクロロヘキシル]カルボニルN-メチルアミノ]アセチル] - 0 - フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸

前記 b) で合成した化合物 70 mg (0.121 mmol) をアセトン 7 ml に溶解し、ヨウ化メチル 0.7 ml を加え、1 時間還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 1) にて精製し、黄色油状物質としてイミノチオメチル体 69 mg (収率 97 %)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 47 (9 H, s)、1. 48 (9 H, s)、1. 55 ~ 1. 69 (4 H, m)、1. 92 ~ 1. 98 (2 H, m)、2. 55 ~ 2. 61 (1 H, m)、2. 66 ~ 2. 72 (2 H, m)、3. 18 (3 H, 2 s)、4. 69 (2 H, s)、4. 71 (2 H, s)、4. 76、4. 78 (2 H, 2 s)、4. 83 (2 H, m)

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

H, 2 s) , 6. 9 9 , 7. 1 0 (1 H , 2 d , J = 8 .
4 6 H z) , 7. 5 4 , 7. 5 8 (1 H , 2 d , J = 2 .
0 5 H z) , 7. 6 8 , 7. 7 0 (1 H , 2 d d , J =
2. 0 5 H z , 8. 4 6 H z)

e) 前記 d) で合成した化合物 5 0 m g (0 . 0 8 9
m m o l) をアニソールに溶かし、水冷下でトリフルオ
ロ酢酸を加えた。その後、室温に戻しながら時間攪拌
した。反応波にイソブロビルエーテルを加え、析出した
固体をろ取し、無色固体として標記化合物 3 1 m g (收
率 6 2 %) を得た。

¹ H - N M R (C D ₃ O D) δ : 1. 4 8 ~ 1. 7 2
(4 H , m) , 1. 8 7 ~ 2. 0 3 (4 H , m) , 2.
4 5 ~ 2. 5 5 (1 H , m) , 2. 8 0 ~ 2. 8 8 (1
H , m) , 2. 9 5 , 3. 1 8 (3 H , 2 s) , 4. 7
7. 4 . 8 0 (2 H , 2 s) , 4. 8 3 (2 H , s) ,
4. 8 4 (2 H , s) , 7. 0 4 , 7. 0 8 (1 H , 2
d , J = 8 . 7 2 H z) , 7. 5 7 , 7. 6 2 (1 H ,
2 d , J = 1 . 8 0 H z) , 7. 6 8 , 7. 7 4 (1 H ,
2 d d , J = 1 . 8 0 H z , 8 . 7 2 H z) ,
F D M S (m / z) : 4 5 0 (M ⁺ + 1)

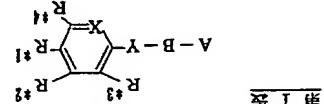
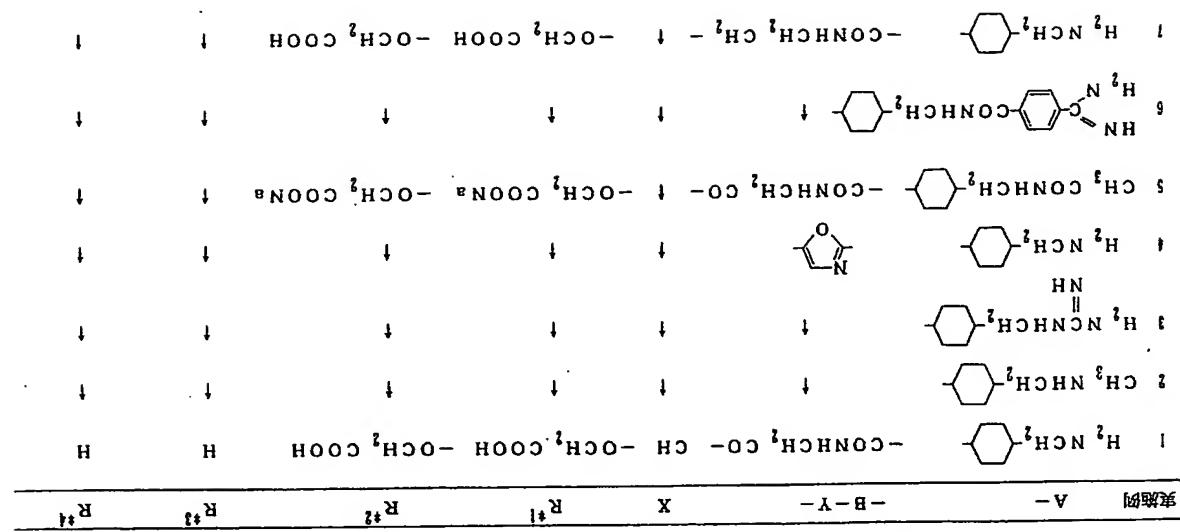


表 1 略

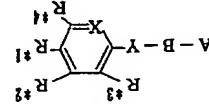


表 1 略

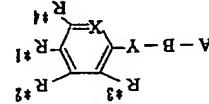


表 1 略

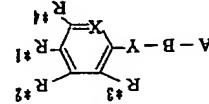


表 1 略

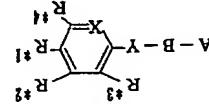


表 1 略

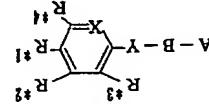


表 1 略

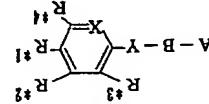


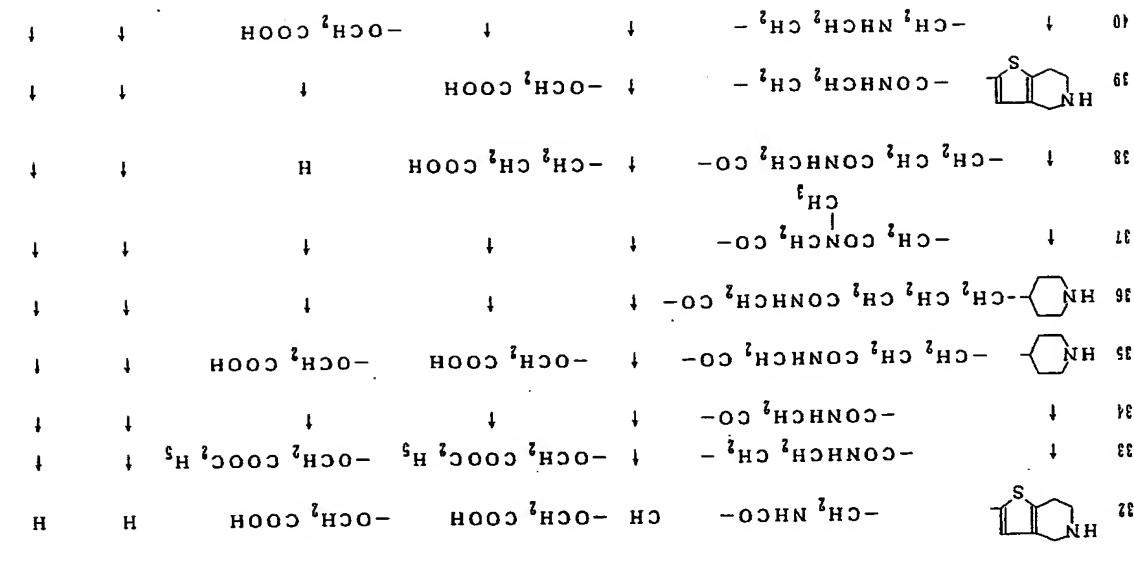
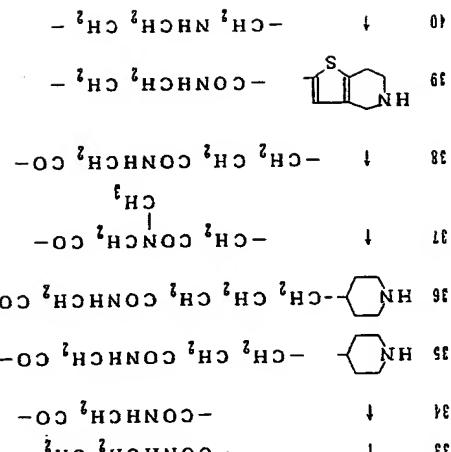
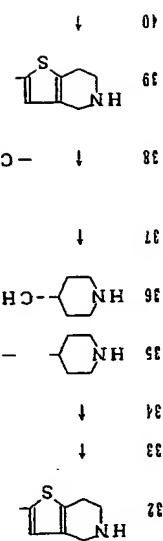
表 1 略

実施例	A-	-B-Y-	X	R ₄₁	R ₄₂	R ₄₃	R ₄₄
8	H ₂ NCH ₂ -C ₆ H ₄ -	-CONGCH ₂ CO-	CH-OCH ₂ COOH	-OCH ₂ COOH	H	H	
9	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓
10	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓
11	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓
12	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓
13	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓
14	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓
15	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓
16	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓

第1表(総合)

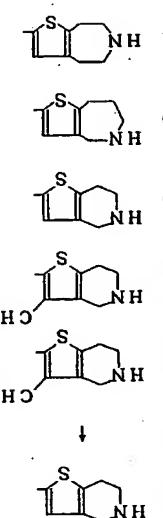
実施例	A-	-B-Y-	X	R ₄₁	R ₄₂	R ₄₃	R ₄₄
17	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓
18	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓
19	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓
20	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓
21	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓
22	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓
23	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓
24	H ₂ N-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ CONGCH ₂ CO-	CH ₂	↓	↓	↓	↓

第1表(総合)



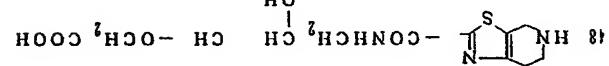
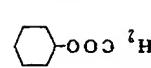
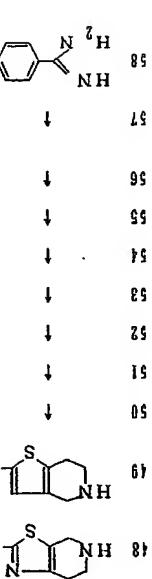
実施例	A-	-B-Y-	X	R ₁₁	R ₂₁	R ₃₁	R ₄₁
-----	----	-------	---	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

第1表(総合)



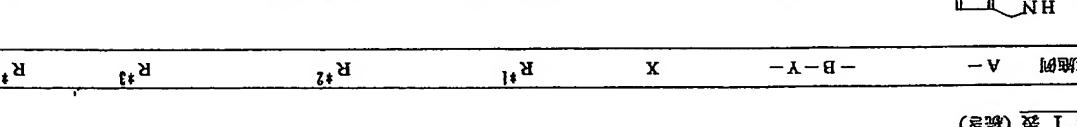
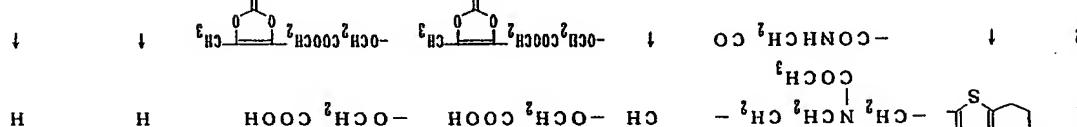
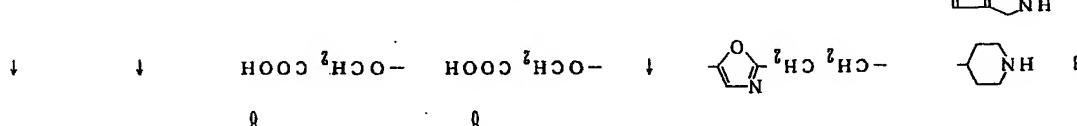
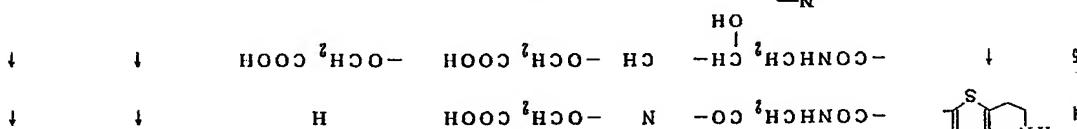
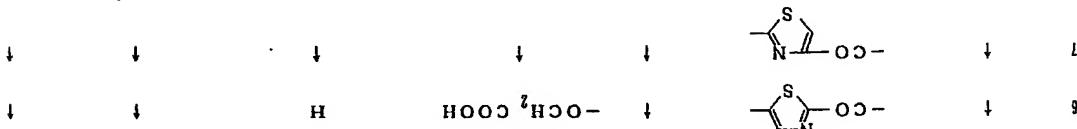
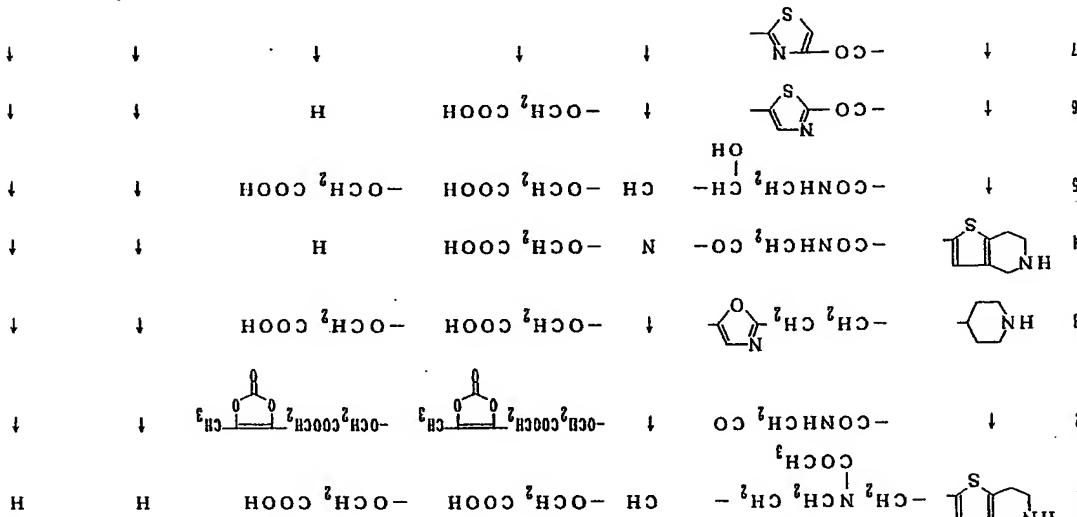
実施例	A-	-B-Y-	X	R ₁₁	R ₂₁	R ₃₁	R ₄₁
-----	----	-------	---	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

第1表(総合)



実施例	A-	-B-Y-	X	R ₄₁	R ₄₂	R ₄₃	R ₄₄
-----	----	-------	---	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

第1表(総合)



実施例	A-	-B-Y-	X	R ₄₁	R ₄₂	R ₄₃	R ₄₄
-----	----	-------	---	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

第1表(総合)

薬理試験 1 血小板凝集阻害作用

本発明による化合物の血小板凝集阻害作用を、ヒト P R P (多血小板血漿) を用いて検討した。
正常ヒト(男性)の静脈から 3.8% クエン酸ナトリウム 1 容を添加した注射筒により血液 9 容を採取し、1700×g で 10 分間室温にて遠心し、得られた上清を分離して P R Pとした。P R P を採取した残りの血液を 2700×g で 15 分間遠心し、上清を乏血小板血漿 (P P P) として分離した。

血小板凝集試験は、メバニクス社製のアグリゴメータ (P A M - 8 C) を用いて行った。被検物質は、50% D M S O - 生理食塩水、50% メタノール - 生理食塩水もしくは生理食塩水に溶かした。また、被検物質と P R P のブレインキュベーション時間は 2 分間とした。凝集惹起剤 A D P (CHRONO-PAR REAGENTS 884 A D P, CHRONO-LOG Corp.) は、最終濃度 5 μM となるよう生理食塩水で希釈して用いた。

血小板凝集阻害活性は、下記式から被検化合物を加えなかったときの A D P による血小板凝集作用に対する抑制率として求めた。

$$\text{血小板凝集阻害活性}(\%) = \left[1 - \frac{\text{被検物質添加時の A D P 凝集率}}{\text{無添加時の A D P 凝集率}} \right] \times 100$$

薬理試験 2 血小板 G P I I b / I I I a とフィブリノーダンとの結合阻害作用

本発明による化合物による血小板 G P I I b / I I I a とフィブリノーダンとの結合阻害作用を、ビオチン化したヒトフィブリノーダンをリガンドとしたヒト血小板 G P I I b / I I I a 固相セプター結合実験系を用いて検討した。
まず、ヒト血小板 G P I I b / I I I a を、Pytela, Rらの方法 (Science, 231, 1559-1561 (1986)) に準じて精製した。すなわち、健常人より集めた血小板を、0.2% (v/v) Glucose を含む T B S (0.15 M N a C l / 5.0 m M T r i s - H C l 缓衝液 (p H 7.5)) で洗浄し、得られたペレットに同量の 5.0 m M Octylglucoside、2 m M P M S F を含む T B S を加えて、4°C、20 分間膜蛋白を可溶化した。抽出液を 4°C で 3500 × g、20 分間遠心分離し、得られた上清に 1 m M C a C l 2 と 1 m M M g C l 2 を添加し、アフィニティーコロマト用サンブルとした。あらかじめ 5.0 m M Octylglucoside、1 m M C a C l 2 、1 m M M g C l 2 を含む T B S (緩衝液 A) で平衡化した G R G D S P K - セファロースカラムに、上記可溶化タンパク質液を吸着させた。緩衝液 A で洗浄後、2 m M G R G D S P ベブチドを含む緩衝液 A で吸着した G P I I b / I I I a を溶出した。

なお G R G D S P K - セファロースは、G R G D S P

K ベブチドと C N B r - 活性化セファロース 4 B (フア
ルマシア社製) を、メーカーの指示書に従ってカッブ
リングさせて作製した。

次いでヒト血小板 G P IIb/IIla 面相レセプター結合試
験を、森らの方法 (日本血栓止血学会誌 , 2(4), 328-
829(1991)) に準じて行った。

精製したヒト血小板 G P IIb/IIla を $2 \mu\text{g} / \text{m.l}$ に調
製し、96 穴マイクロタイターブレートに $50 \mu\text{l}$ ずつ
4 °C で一晩吸着させた。1 mM CaCl₂ および
1 mM MgCl₂ を含む TBS で洗浄した後、1 % 牛
血清アルブミンを $1000 \mu\text{l}$ ずつ加え、さらに 4 °C で一
晩ブロッキングを行った。0, 0.1 % Tween 20 を
含む TBS (TBS-Tween 20) で洗浄した後、 $1 \mu\text{g} / \text{m.l}$
に調整したビオチン化フィブリノーゲンを $50 \mu\text{l}$
ずつ加え、ここに各濃度に調整した被検化合物を同時に
 $50 \mu\text{l}$ 加えて室温で 4 時間反応させた。TBS-T
ween 20 で洗浄した後、ペルオキシダーゼ標識し
たアビジンを TBS で 400 倍に希釈したものを、
 $50 \mu\text{l}$ ずつ添加し、20 分間反応させた。TBS-T
ween 20 で洗浄した後、10 倍希釈したペルオキ
シダーゼ基質緩衝液に $1 \text{mg} / \text{m.l}$ ABTS (2,2'-Azin
o-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid)) を溶
解させた溶液を $50 \mu\text{l}$ ずつ添加し、5 分間反応させた。
0.05 % NaN₃ を含む 0.1 M ケン酸緩衝液

(pH 4.3) $50 \mu\text{l}$ ずつを加え反応を停止させ、
415 nm の吸光度を測定した。

結合阻害率は、下記式により算出した。

$$\text{結合阻害率 (\%)} = \left[1 - \frac{\text{被検物質添加時の吸光度}}{\text{無添加時の吸光度}} \right] \times 100$$

実験例 1 および 2 で測定した本発明による化合物の血
小板凝集阻害活性および血小板 G P IIb/IIla とフィブリ
ノーゲンとの結合阻害作用は以下に示されるところであ
る。

第 2 表

実施例化合物	薬理試験 1		薬理試験 2	
	実施例化合物	(IC ₅₀ , %)	実施例化合物	(IC ₅₀ , %)
1	6 8 % *1	5 1 % *2	1 8	0. 1 4
4	8 5 % *1	7 3 % *2	1 9	0. 5 5
7.	4 8 % *1	2 7 % *2	2 0	3 4
9	7 9 % *1	7 3 % *3	2 1	0. 5
1 0	8 5 % *1	8 2 % *3	2 2	1 0
			2 5	> 1 0
			2 6	1 5
			2 7	0
			2 8	2 7
			2 9	0. 2 3
			3 0	1. 9
			3 1	0. 1 5
			3 2	6. 0
			3 3	5
			3 4	2 7
			3 5	1. 4
			3 6	0. 2 3
			3 7	8. 7
			3 8	0. 7
			3 9	6. 0
			4 0	0. 5
			4 1	2 6
			4 2	0. 1 0
			4 3	1 0 0
			4 4	1 0 0
			4 5	2 2
			4 7	5. 7
			5 6	1 1
			5 7	3 2
			5 8	0. 1 4

*1 : 1 0⁻⁶ M の阻害率*2 : 1 0⁻⁵ M の阻害率*3 : 1 0⁻⁷ M の阻害率第 3 表

実施例化合物	薬理試験 1		薬理試験 2	
	実施例化合物	(IC ₅₀ , μM)	実施例化合物	(IC ₅₀ , nM)
1	1 8	0. 1 4	1 7	1. 7
4	1 9	0. 5 5	3 6	3. 6
7.	2 0	0. 5	3 4	3 4
9	2 1	0. 5	1 0	1 0
1 0	2 2	1. 2	> 1 0	> 1 0
	2 5	1. 5		
	2 6	1. 0		
	2 7	2. 5	9. 5	9. 5
	2 8	> 1 0	2 7	2 7
	2 9	0. 2 3	1. 4	1. 4
	3 0	1. 9	8. 7	8. 7
	3 1	0. 1 5	6. 0	6. 0
	3 2	0. 4 8		
	3 3	1. 7	1 4	1 4
	3 4	0. 9 3	2 6	2 6
	3 5	0. 3 5	4 2	4 2
	3 6	9. 0	> 1 0 0	> 1 0 0
	3 7	4. 9	> 1 0 0	> 1 0 0
	3 8	8. 0	> 1 0 0	> 1 0 0
	3 9	0. 2 6	2. 7	2. 7
	4 0	4. 0	> 1 0	> 1 0
	4 1	3. 3		
	4 2	0. 3 4		
	4 3	2. 8	1 0 0	1 0 0
	4 4	0. 7 2	1 0 0	1 0 0
	4 5	0. 4 6	2. 2	2. 2
	4 7	6. 4	5. 7	5. 7
	5 6	1. 1		
	5 7	3. 2		
	5 8	0. 1 4	2 6	2 6

WO 94/21599

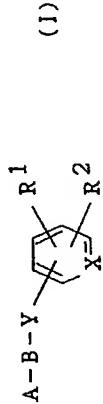
PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

請求の範囲

1. 下記の一般式(1)で表される化合物並びにその薬理学上許容される塩および溶媒和物。



〔上記式中、

R¹は基-W-(CH₂)_i-COOR³(ここで、Wは-O-または結合を表し、R³は水素原子、低級アルキル基、C₅-7シクロアルキル基、または、生理的条件下で除去されるエステル残基を表し、iは1~4の整数を表す)を表し、

R²は水素原子、または、基-W-(CH₂)_i-COOR³(ここで、W、R³およびiは前記と同じ意味を表す)または-O-R⁴(ここで、R⁴は水素原子、低級アルキル基、または、フェニル低級アルキル基を表す)を表し、XはCHまたはNを表し、Yは

(1) 基-(CO)_k-N(R⁵)-Z-

(上記基中、kは0または1を表し、

- 177 -

R⁵は水素原子、低級アルキル基(この低級アルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基または低級アルコキシカルボニル基で置換されても良い)、フェニル低級アルキル基(ここで、フェニル基部分の1以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基またはハロ低級アルキル基で置換されても良い)、または、アシル基を表し、Zは結合、もしくは、基-(CH₂)_m-CO-、または基-(CH₂)_m-CH₂R⁶-(ここで、mは1~3の整数を表し、R⁶は水素原子または水酸基を表す)を表すか、

(1ii)基
-CO-(CH₂)_m-N(R⁵)-(CO)_k-
(ここで、k、mおよびR⁵は前記と同じ意味を表すか、または
(1iii)基-(CO)_k-Het(ここで、Hetは窒素原子を1~4個含んでなる5または6員の複素環残基を表し、この複素環は窒素原子を1または2個含む場合にさちに1個の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、kは0または1の整数を表す)を表し、

- 178 -



A は、
(i) 下記の基 (II) :

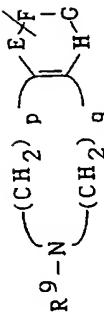
(上記基中、
D は $-(\text{CH}_2)_s$ (ここで、s は 1 ~ 4 の整数を表す) または基 $-C(-NH)-$ を表し、
 R^7 および R^8 は、独立して、水素原子、低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を表す) を表すか、
または、アミジノ基を表す)

(ii) 下記の基 (III) :



(上記基中、
 R^9 は水素原子、低級アルキル基 (この低級アルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、または、低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい) またはアミジノ基を表す) を表すか、または、

(iii) 下記の基 (IV) :



(上記基中、

R^9 は前記と同じ意味を表し、
 E 、 F 、 G および H は、独立して、 $-CR^{10}-$ 、
 $-CR^{10}R^{11}-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、
 $-(CO)-$ または結合 (ここで、 R^{10} および R^{11} は同一または異なっていてもよく、水素原子または低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を表す) を表し、
 p および q は独立して 1 ~ 3 の整数を表すが、但し $p+q$ は 3 ~ 5 の範囲にある) を表し、
B は、結合、 C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基を表す。]

2. Y が基 $-(CO)_k - N(R^5) - Z -$ (ここで $k = 1$ である) または基 $-(CO)_k - He_t -$ であり、そして A が基 (II) である、請求項 1 記載の化合物。

3. B が結合である、請求項 2 記載の化合物。
4. X が CH である、請求項 2 記載の化合物。
5. Z が基 $-(CH_2)_m - CO -$ または基 $-(CH_2)_m - CHR_6 -$ (ここで R_6 は水素原子を表す) である、請求項 2 記載の化合物。

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

6. Dが基-C(=NH)-を表し、R₇およびR₈がとともに水素原子を表す、請求項2記載の化合物。

7. Yが基-(CO)k-N(R₅)-Z-(ここでk=1である)または基-(CO)k-Het-であり、Aが基(Ⅲ)であり、そしてBが結合またはC₁₋₆アルキレン基である、請求項1記載の化合物。

8. Zが基-(CH₂)m-CO-または基-(CH₂)m-CHR₆-(ここでR₆は水素原子を表す)であり、かつ、Bが結合またはC₁₋₆アルキレン基である、請求項7記載の化合物。

9. Yが基-(CO)k-N(R₅)-Z-(ここでk=1である)、基-NHCO-または基-(CO)k-Het-であり、Aが基(IV)であり、そしてBが結合またはC₁₋₆アルキレン基である、請求項1記載の化合物。

10. Aが基(IV)(但し、EまたはHの一方が-NR₁₀-、-O-または-S-であり他方が結合を表し、かつ、FまたはGがFまたはGの一方が-GR₁₀=を表し他方が-NR₁₀-、-O-または-S-を表す)である、請求項9記載の化合物。

- 181 -

ある、請求項10記載の化合物。

12. pおよびqがともに2である、請求項10記載の化合物。

13. FまたはGのいずれか一方が-GR₁₀=（ここでR₁₀は水素原子を表す）であり、他方が-GR₁₀=（ここでR₁₀は水素原子以外を表す）である、請求項10記載の化合物。

14. Aが基(IV)(但し、EまたはHの一方が-NR₁₀-、-O-または-S-であり他方が結合を表し、かつ、FまたはGがFまたはGの一方が-GR₁₀=を表し他方が-GR₁₀-、-O-または-S-を表す)である、請求項9記載の化合物。

15. Yが基-(CO)k-Het-である、請求項10記載の化合物。

16. [[4-[[(4,5,6,7-テトラハイドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。

17. [[4-[2-[(4,5,6,7-テトラハイドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノエチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。

18. [[4-[[[4,5,6,7-テトラハイドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]オキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。

19. pおよびqのいずれかが1であり他方が2で

- 182 -

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

WO 94/21599

PCT/JP94/00437

- ニル】-N-メチルアミノ】アセチル】-0-フェニレン】ジオキシ】ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。
19. [[4-[[5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チエノ[2,3-d]アゼビン-2-イル]カルボニル]アミノ】アセチル】-0-フェニレン】ジオキシ】ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。
20. [[4-[N-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]カルバモイル】-0-フェニレン】ジオキシ】ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。
21. ジエチル[[4-[[4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ】アセチル】-0-フェニレン】ジオキシ】ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。
22. ジュニアブチル[[4-[[4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ】アセチル】-0-フェニレン】ジオキシ】ジ酢酸・トリクロロ酢酸塩。
23. ジシクロヘキシリル[[4-[[4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ】アセチル】-0-フェニレン】ジオキシ】ジ酢酸・トリクロロ酢酸塩。
24. [[4-[[トランスク-4-アミジノシクロヘキシル】カルボニル-N-メチルアミノ】アセチル】

-0-フェニレン】ジオキシ】ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩。

25. 請求項1記載の化合物またはその薬理学上許容される塩もしくは溶媒和物の有効量を、薬理学上許容される担体とともに含んでなる、医薬組成物。

26. 血小板凝集阻害剤として用いられる、請求項25記載の医薬組成物。

27. 血栓性疾患の治療または予防に用いられる、請求項25記載の医薬組成物。

28. 血栓性疾患が、脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心症、末梢性動脈閉塞症である、請求項27記載の医薬組成物。

29. 請求項1記載の化合物の有効量を哺乳類に投与することを含んでなる、血栓性疾患または予防法。

30. 血栓性疾患が、脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心症、末梢性動脈閉塞症である、請求項29記載の治療または予防法。

31. 血小板凝集阻害剤の製造のための、請求項1記載の化合物の使用。

32. 血栓性疾患の治療または予防に用いられる医薬組成物の製造のための、請求項1記載の化合物の使用。

33. 血栓性疾患が、脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心症、末梢性動脈閉塞症である、請求項32記載の治療または予防法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/00437

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/94/00437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C15 C07C23/18, 257/18, C07D21/34, 211/60, 211/62,
263/32, 401/04, 401/06, 413/04, 413/06, 417/04, 417/06,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC
31/445, 31/495, 31/500

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int. C15 C07C23/24, 251/18, 257/18, C07D21/34, 211/60, 211/62,
263/32, 401/04, 401/06, 413/04, 413/06, 417/04, 417/06,
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
C07D471/02, 491/048, 495/04, A61K31/215, 31/42, 31/435,
31/445, 31/495, 31/500

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CARS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP ; A, 5-505813 (Boehringer Mannheim GmbH), August 26, 1993 (26. 08. 93) & DE, A, 4010536 & WO, A, 9115202 & EP, A, 5220536	1-28, 31-32
A	JP, A, 3-505728 (Eraji Rarisari), December 12, 1991 (12. 12. 91) & US, A, 4921997 & US, A, 5093367 & US, A, 5292835 & EP, A, 420930	1-28, 31-32
A	JP, A, 2-503797 (Eraji, Raresare), November 8, 1990 (08. 11. 90) & WO, A, 810113 & EP, A, 358724 & US, 5268500	1-28, 31-32
A	JP, A, 62-155250 (Glaxo Group Ltd.), July 10, 1987 (10. 07. 87) & EP, A, 223593 & GB, A, 2183234	1-28, 31-32

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document depicting the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.

"B" earlier document but published on or after the international filing date of the document which may now act as prior art (priority date) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified).

"C" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"D" document published later to the international filing date but later than the priority date claimed.

"E" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention.

"F" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone.

"G" document of patent relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, and/or combination being obvious to a person skilled in the art.

"H" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 9, 1994 (09. 06. 94) July 5, 1994 (05. 07. 94)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.Authorized officer
Telephone No.

国際特許号 PCT/JP 94/00437		引用文書名 及び一部の箇所が開示するときは、その開示する箇所の表示 開示する 請求の範囲の表示
出願人	出願日	
C (他社)、開示すると思われる文書		
A 引用文書の カテゴリー*	<p>& US, A, 5292935 & EP, A, 420930</p> <p>JP, A, 2-503797 (ラザレ、イラジ) 8.11月. 1990(08.11.90)</p> <p>& WO, A, 8810113 & EP, A, 368724</p> <p>& US, 5268500</p> <p>JP, A, 62-156250 (グラクソン・ブルーブリミテッド), 10.7月. 1987(10.07.87)</p> <p>& EP, A, 223593 & GB, A, 2183234</p>	<p>1-28 31-32</p>

東京電機大学 ECT/ISA/210 (第2ページの総合) (1992年7月)

国際出願登録番号		PCT/JP 94/00437
A. 別明の属する分類(国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. C07C 3/7 /24, 251/18, 257/18, C07D 211/34 211/60, 211/62, 263/32, 401/04, 401/06, 413/04		
B. 国際出願を行った分野	(別明の属する分類(国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07C 3/7 /24, 251/18, 257/18, C07D 211/34 211/60, 211/62, 263/32, 401/04, 401/06, 413/04)	
C. 国際出願で使用した電子データベース(データベースの名前、直近に使用した用語)	CAS ONLINE	
D. 引用文献名 及び一部の図面の図序が示すときは、その記述する箇所の表示		
E. 国際文書の カナタグリー*	引用文献名 及び一部の図面の図序の表示	該文の範囲のきせき 該文の範囲のきせき
A	J.P. A. 5-505813 (ベーリンガーマンハイム ペーベー), 26. 8月. 1993 (26. 08. 93) & DE, A. 401 053 6 & WO, A. 9115202 & EP, A. 523 053 6	1-28, 31-32
A	J.P. A. 3-505728 (リザリ、イラジ), 12. 12月. 1991 (12. 12. 91) & US, A. 4921997 & US, A. 5093367	1-28, 31-32
<input checked="" type="checkbox"/>	CAの欄にはては文が印字されている。 <input checked="" type="checkbox"/> CAの欄にはては文が印字されている。	<input checked="" type="checkbox"/> パラントファミリーに属する別明を記入。
* 引用文献のカナタグリー		(T) 国際出願日は既に記載せられており、発明の正確な解説のため 不満足なものではなく、発明の正確な解説のための 利用するもの
(A) 专利文書ではありませんが、一般の技術性を示すもの (B) 专利文書ではありませんが、国際出願日以前に記載されたもの (C) 便用主張に根柢を有する文獻又は他の文獻の発行日 若しくは他の文獻の題目を示すために用いる文獻 (D) 特定の文獻に対する文獻を示すために用いる文獻 (E) 口頭による筋、使用、展示等に言及する文獻 (F) 国際出願日前に、かつては先ほどの主張の基礎となるる文獻 の後に公表された文獻		(X) 特に開示の文獻がないことを示す (Y) 特に開示の文獻がないことを示す (Z) 特に開示の文獻がないことを示す (G) 特に開示の文獻がないことを示す (H) 特に開示の文獻がないことを示す
F. 国際出願を完了した日	09. 06. 94	国際出願登録の発送日 05.07.94
G. 各種及びあて先	日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-0000 東京都千代田区駿河三丁目4番3号	特許庁審査課 (他機のあらわし) 佐藤 勝 伸一 電話番号 03-3581-1101 内線 3445 電傳番号 03-3581-1101 内線 3445

国際特許報告 PCT/JP 94/00437

図 2 ベージ A の焼き

413/06, 417/04, 417/06, C07D471/02, 491/048,
495/04, A61K31/215, 31/42, 31/435, 31/445,
31/495, 31/50

図 3 B の焼き

413/06, 417/04, 417/06, C07D471/02, 491/048,
495/04, A61K31/215, 31/42, 31/435, 31/445,
31/495, 31/50

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)